
22500458723

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Die vitale Karminspeicherung

Ein Beitrag zur Lehre von der vitalen Färbung
mit besonderer Berücksichtigung der Zelldifferenzierungen
im entzündeten Gewebe

Von

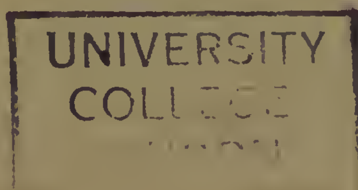
Dr. K. Kiyono
Kioto (Japan)

Mit 5 lithographischen Tafeln

Mit einem Vorwort von L. Aschoff



Jena
Verlag von Gustav Fischer
1914



Vorwort.

Als mir GOLDMANN vor einer Reihe von Jahren seine Präparate von pyrrholblaugespeicherten Mäusen zeigte, besprach ich mit ihm den Nutzen der vitalen Färbung zwecks feinerer Differenzierung der im entzündlichen Gewebe auftretenden Zellelemente und betonte die Gleichartigkeit der von ihm gewonnenen Bilder mit den durch Karminspeicherung gewonnenen Resultaten. Als Vorarbeiten nach dieser Richtung lagen ja die bekannten Abhandlungen von RIBBERT und seinen Schülern vor, denen sich noch eine weitere Arbeit von SCHLECHT, in der besonders auch auf die Placenta Rücksicht genommen war, anschloß. Ich selbst hatte mich, dem Vorbild von RIBBERT folgend, der Karminspeicherungsmethode bedient, um besonders die funktionellen Zustandsveränderungen der Nieren zu studieren, worüber SUZUKI in seiner Monographie eingehend berichtet hat. Die GOLDMANNschen Versuche mit Pyrrholblau waren für mich Veranlassung, auch das Material der karmingespeicherten Tiere für die Entzündungslehre besser als bisher zu verwerten, und zwar glaubte ich, daß hier die verschiedensten Formen der Entzündung, sowohl die parenchymatöse, wie die exsudative und die proliferative mit neuem Erfolg bearbeitet werden konnten. Während ich mich mit SUZUKI hauptsächlich der Frage der parenchymatösen Entzündung zuwandte, die ich freilich noch nicht als abgeschlossen betrachten kann, fand ich in Herrn Dr. KIYONO einen eifrigen Mitarbeiter, der sich bereits unabhängig von mir im Pathologischen Institut zu Kioto unter FUJINAMIS Leitung mit der RIBBERTschen Karminspeicherungsmethode, insbesondere im Anschluß an die Arbeit von SCHLECHT und PARI, vertraut gemacht hatte und dessen erste Publikationen über die Differenzierung der feineren Zelläsionen, z. B. der Leber unter dem Einfluß von Giften, bereits mehrere Jahre zurückliegen, und der sich auf meine Veranlassung hin dem Studium der proliferativen Entzündung unter

Differenzierung der einzelnen im Entzündungsherd auftretenden Zellelemente zuwandte. Ueber das Ergebnis dieser fast zweijährigen Untersuchungsreihen, die sich auf die verschiedensten Formen der proliferativen Entzündung in den verschiedensten Organen erstrecken, soll die nachfolgende Monographie berichten. Obwohl die wichtigsten Ergebnisse bereits im vorigen Frühjahr gesichert waren und die Hauptarbeit im Sommer abgeschlossen wurde, so verzögerte sich doch infolge der sprachlichen Schwierigkeiten die Niederschrift des Manuskripts bis Dezember, in welcher Zeit erst mit dem Druck begonnen werden konnte. Auf einige Arbeiten, die gerade nach Absendung des Manuskriptes erschienen sind und die sich in gleicher Richtung wie diejenige Dr. KIYONOs bewegen, insbesondere auf die noch im Dezember 1913 erschienene Arbeit von TSCHASCHIN, konnte bei der Drucklegung dieser die verschiedensten Kapitel der Organentzündungen behandelnden Monographie nicht mehr eingegangen werden. Da es sich im wesentlichen um Bestätigung der von Herrn Dr. KIYONO erhobenen Befunde und nur in einem Punkte, nämlich in der Frage der gegenseitigen Umwandlungsfähigkeit von Lymphocyten und Klasmatocyten und die Herkunft der Histiocyten im Blut, um Differenzen handelt, so wird Herr Dr. KIYONO darauf in einem besonderen Artikel zurückkommen. Erneute Untersuchungen der letzten Monate haben den in der Monographie niedergelegten Anschauungen nur neue Stütze verliehen, so daß ich mich erst recht verpflichtet fühle, die nachfolgende Schrift den Kollegen zur Nachprüfung zu unterbreiten. Sie bringt, wie ich glaube, eine abschließende Darstellung der Zelldifferenzierungsmethoden mit Hilfe der Karminspeicherung. Sie bestätigt, ergänzt und erweitert die wichtigen Befunde von RIBBERT und GOLDMANN, welche, mit verschiedenen vitalen Färbungen arbeitend, den Wert dieser Methode bereits erkannt und zur Differenzierung der einzelnen Zellarten mit besonderem Erfolg verwandt haben.

Freiburg, Ostern 1914.

L. Aschoff.

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.

Im Jahre 1878 benützte R. HEIDENHAIN zuerst die vitale Färbung mit Indigkarmin zur Darstellung cellulärer Strukturen. Nach ihm haben viele Autoren erfolgreiche Versuche mit der intravitalen Zellstrukturfärbung durch Einverleibung mannigfaltiger Farbstoffe angestellt. Ich brauche nicht besonders hervorzuheben, daß kompliziert gebaute, aber zumeist chemisch reine Farbstoffe, vor allem von P. EHRLICH, nach und nach zur vitalen Färbung hergestellt wurden und daß zahlreiche Forscher das Verhalten der Farbstoffspeicherung in lebenden Organismen in allen Details bekannt gemacht haben. EHRLICH berücksichtigte insbesondere die chemische Struktur der vitalen Farbstoffe. Sie sind in mancher Hinsicht dem Eiweiß ähnlich, so z. B. durch das hohe Molekulargewicht, den aromatischen Kern, die massenhaften und sehr verschiedenartigen Seitenketten, die kolloidalen Eigenschaften, die komplexe Struktur. Er lehrte die Verteilung dieser körperfremden Farbstoffe in den Geweben und Organen, sowie ihre Reaktion mit den lebenden Molekülen kennen und glaubte, daß chemisch reaktionsfähige Atomgruppen von Arzneimitteln unter Bildung einer chemischen Verbindung an entsprechende Gruppen von Zellbestandteilen verankert würden.

Die Vitalfärbung mit verschiedenen Farbstoffen hat einen bedeutenden Einfluß auf die mikroskopische Anatomie gewonnen. So haben z. B. Untersuchungen über Indigkarminsekretion der Leber und Niere, Vitalfärbung der marklosen Nervenfasern mit Methylenblau, supravitale Neutralrotfärbung von verschiedenen Drüsenzellen glänzende Ergebnisse gezeitigt. Neuerdings wurden von BOUFFARD, insbesondere von GOLDMANN zwei saure Benzidinsulfofarbstoffe (Trypanblau und Trypanrot) und sulfosaure Triphenylenmethanfarbstoffe (Pyrrholblau und Isaminblau) zur vitalen Färbung eingeführt.

Die Resultate von GOLDMANNs Arbeiten wurden wiederum von SCHULEMANN, PAPPENHEIM und NAKANO, TSCHASCHIN u. a. bestätigt, bzw. erweitert. Diese vier genannten, aber chemisch differenten Farbstoffe verhalten sich untereinander prinzipiell gleich.

Schon vor Einführung dieser Methoden hatte die vitale Karminfärbung sehr früh eine große Bedeutung gewonnen. Sie wurde zuerst von CHRONSZEWSKY, WITTICH, PAULINSKY, GRÜTZNER etc. als Ammoniakkarminfärbung zur experimentellen Untersuchung eingeführt. Da die intravenöse Injektion von Ammoniakkarmin oft bei Tieren sofortigen Tod herbeiführte, wurde das Lithionkarmin von RIBBERT empfohlen. Die wissenschaftliche Forschung verdankt vor allem RIBBERT den Nachweis, daß mit Hilfe dieser Lithionkarmininjektion an zahlreichen Organen, besonders im Bindegewebe, ganz bestimmte Zellelemente durch ihre spezifische Affinität für Karminspeicherung sichtbar gemacht werden konnten. Die Untersuchung seines Schülers A. SCHMIDT bewegte sich hauptsächlich auf dem Gebiet der vitalen Karminfärbung der Niere. ARNOLD fand bei den Untersuchungen über die Darstellung der Zellstruktur der Niere durch die vitalen und supravitalen Färbungen in RIBBERTs Lithionkarmin einen ausgezeichneten Granulafarbstoff. Diese Nierenuntersuchungen mit Hilfe der vitalen Granulafärbung sind durch SUZUKI im hiesigen Institut unter Leitung von ASCHOFF weiter gefördert worden. Eine andere genaue Untersuchung der Niere mit der vitalen Tolidinblauinjektion liegt von GROSS und WIESZENIEWSKI aus dem Heidelberger Institut vor. Die Anwendung der vitalen Färbung hat somit auf dem Gebiet der morphologischen Nierenuntersuchung neue Bahnen eröffnet, während die übrigen Organe und Gewebe noch nicht eingehend studiert worden sind.

Was die Anwendung der vitalen Karminfärbung in der experimentellen Pathologie anbelangt, so wurde sie zuerst von RIBBERT angewandt, der mit Hilfe dieser Methode die Veränderungen der Nierenepithelien nach der Injektion von Staphylococcus pyogenes aureus und nach Abklemmung der Nierenarterien untersuchte. Eingehende Untersuchungen wurden weiterhin von SCHLECHT, der unter v. GIERKE die Färbbarkeitsveränderungen der geschädigten Gewebszellen beim Niereninfarkt, bei der Chromnephritis, Phosphorvergiftung, Infektion mit Staphylococcus pyogenes aureus, Tuberkulose etc. studierte, angestellt. PARI konstatierte auch bei verschiedenartigen pathologischen Zuständen, wie Erfrierung, Trauma, Stauungsikterus nach Choledochusunterbindung, Urämie nach doppelseitiger Ureterunterbindung, Phloridzindiabetes, Nebennierenexstir-

pation etc. qualitative und quantitative Veränderungen der Karminspeicherung in den geschädigten Gewebszellen. Er behauptete, daß die Karminmethode auch in pathologischen Fragen wichtige Resultate geben könne und daß sie Organ- und Zellveränderungen zum Vorschein gebracht hätte, die nach anderen Methoden entweder absolut nicht zu sehen wären, oder dem Auge doch leicht entgehen könnten. Auch MASUDA verwendete die vitale Karminfärbung und studierte die spezifische Wirkung von Digitalis, Tinctura Cantharidium und Diphtherietoxin auf verschiedene Organe, wie Herz, Leber etc. Er bestätigte histologisch im wesentlichen die Behauptungen von SCHLECHT und PARI. Außerdem möchte ich noch darauf hinweisen, daß spezifische Untersuchungen von RADOS über die vitale Färbung des Auges, von OKA über die Nierenveränderung bei Vinylaminvergiftung im hiesigen Institut unter der Leitung von ASCHOFF publiziert worden sind. Auch die oben erwähnten Untersuchungen von GROSS und WIESZENIEWSKI sowie von SUZUKI beschäftigen sich mit der Frage der Farbstoffspeicherung in den experimentell geschädigten Nieren. Auch ich habe die vitale Karminfärbung bei Hühnern und Kaninchen unter gesunden und pathologischen Zuständen eingehend studiert und möchte die wichtigsten Resultate meiner Untersuchungen, die sich besonders mit den Wanderzellen des Bindegewebes, von uns Histiocyten genannt, befassen, in den nächstfolgenden Kapiteln niederlegen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden zum Teil schon von ASCHOFF auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft zu Marburg 1913 erwähnt. Auch ist eine vorläufige Mitteilung in Folia haematologica, Bd. XV, 1913 erschienen.

A. Die vitale Karminspeicherung.

I. Untersuchungsmethode.

Die Darstellung der Farbstofflösung geschah folgendermaßen: Es wurde eine kalte gesättigte wäßrige Lösung von kohlensaurem Lithium hergestellt und dazu 5 Gewichtsprozent Carmin rubrum optimum (Grübler) hinzugefügt. Die Lösung wurde alsdann 10—15 Minuten im Wasserbad gekocht. Um Niederschläge zu verhüten, muß man die betreffende Flüssigkeit direkt vor dem Gebrauch vorsichtig abfiltrierten. Die Injektion der Farbstofflösung geschah bei Kaninchen in die Ohrvenen, bei Hühnern in die Flügel- oder anderen Venen, die im subkutanen Gewebe der Bauch- oder Brustwand verlaufen.

Einige Minuten nach der intravenösen Injektion hat sich die sichtbare Schleimhaut des ganzen Tierkörpers gerötet, und auch der Urin ist schon mehr oder weniger rötlich geworden. Die Haut wird von Stunde zu Stunde immer rötlicher. Die Dosis der einmaligen Injektion der Farbstofflösung schwankt nach der Größe der Tiere zwischen 5—8 ccm. Die ganze Menge von injiziertem Karmin wird zum größten Teil von den Nieren ausgeschieden, und nur ein geringer Teil davon verbleibt im tierischen Organismus und lagert sich in bestimmten Gewebszellen ab. Um schöne, intravital gefärbte Präparate zu gewinnen, muß an 6—8 aufeinander folgenden Tagen nach je 24 Stunden eine neue Farbstoffinjektion vorgenommen werden. Nach der Injektion ist das Tier oft etwas matt, erholt sich jedoch gewöhnlich rasch wieder.

Die Injektion größerer Dosen dieser körperfremden Farbstofflösungen ruft selbstverständlich im tierischen Organismus derartige Veränderungen hervor, daß das Tier in 1—2 Stunden nach der Injektion unter Krampferscheinungen zugrunde gehen kann. Falls das Tier durch chronische Leiden geschwächt ist, stirbt es häufig schon nach der Injektion der gewöhnlichen Farbstoffmenge. Auf Grund meiner Erfahrung empfehle ich folgende Art der Injektion: am ersten Tage gibt man 4—6 ccm Lösung, da das Tier im Anfang noch nicht an den Farbstoff gewöhnt ist, am zweiten 6—8 ccm und wiederholt dies 6—8 Tage lang. Will man das Versuchstier vor einer stärkeren oder gar tödlichen Intoxikation bewahren, so kann man vorsichtshalber die tägliche Dosis von 6—8 ccm Lösung wieder in zwei oder drei kleinere Dosen zerlegen und sie in bestimmten Zeiträumen dem Tiere einspritzen.

Bei der intraperitonealen Injektion wird der Farbstoff ziemlich rasch resorbiert, und nach 24 Stunden findet man gar keine Reste der Farbstofflösung mehr. Das Karmin geht dabei durch die Lymphbahn in das Blutplasma über und färbt den ganzen Körper. Die Einverleibung ruft jedoch Reizerscheinungen am serösen Gewebe hervor und ist somit zum Zweck der Untersuchung des Peritonealgewebes nicht geeignet. Ferner hat die peritoneale Methode vor der intravenösen den Nachteil, daß bei einer etwaigen akuten Vergiftung das Tier vor der vollständigen Resorption des einverleibten Farbstoffes, ziemlich rasch zugrunde geht und die in der Bauchhöhle zurückgebliebenen Farbstoffe die inneren Bauchorgane imbibieren. Außerdem habe ich bei carcinomatösen Hühnern die ascitische Flüssigkeit durch Punktion entnommen und dafür die Farbstofflösung injiziert. Die Resorption des Farbstoffes ging dabei sehr langsam vor sich, und die Hühner starben 24 Stunden nach der Injektion, obgleich andere carcinomatöse Hühner mit Ascites die intravenösen Injektionen gut ertrugen. Die intraperitoneale Injektion wirkte also bei den geschwächten Hühnern schädlicher als die intravenöse.

Die subkutane Farbstoffinjektion erzeugt an der betreffenden Stelle eine seröse Entzündung. Da die Resorption der Farbstofflösung dabei äußerst langsam vor sich geht, ist die Methode bei der Untersuchung des ganzen Körpers nicht empfehlenswert.

Jedenfalls ist sicher, daß das vital gefärbte Tier ziemlich lange unter diesen pathologischen Zuständen leben kann und verschiedenartige Gewebsproliferationen erzeugt werden. Das Wohlbefinden des Tieres wird aber mehr oder weniger beeinflußt. Ich möchte mit Goldmann der Angabe von Fischel beistimmen, daß gewisse Affinitäten der Plasmaelemente eben durch die Farbstoffe gesättigt werden, so daß ihre normalen Funktionen verhindert werden.

Bei dem eben getöteten Tier wurde ein kleines Stück eines Organes herausgeschnitten und das frische Präparat untersucht. Die übrigen Organstücke wurden alsdann in Fixierungsflüssigkeit gebracht. Zur Fixierung bediente ich mich wie auch schon Ribbert des 85—95-proz. Alkohols. Alkohol ist jedoch nicht geeignet zur Fixierung von größeren Organstücken, da er nicht bis ins Innere derselben durchdringt. Auch zur Untersuchung der Fette ist er nicht gut zu verwerten, dagegen konserviert 5—10-proz. Formollösung vorzüglich die Karminfärbung. Die Lösung von Neutralformalin ist nicht besser als gewöhnliche Formollösung. Die konzentrierte Sublimatlösung fixiert auch tadellos die vital gefärbten Zellen. Bei der Untersuchung der entzündlichen Gewebsneubildungen habe ich mich zur Fixierung der kleinen Gewebsstücke auch der Sublimatlösung bedient und diese noch 2—3 Stunden mit fließendem Wasser ausgewaschen. Durch allzulanges Eintauchen der Schnitte in Jod-Jodkalilösung, die man vornimmt, um Sublimatniederschläge zu vermeiden, kommt eine Entfärbung der Karmingranulierung zustande. Endlich muß ich noch erwähnen, daß Fixierungsflüssigkeiten, die Osmiumsäure oder Chromsäure enthalten, die Karmingranula vernichten. Lithionkarmin ist somit ein sehr geeigneter Vitalfarbstoff, wie Michailoff bei seiner vergleichenden Untersuchung über die Fixierung vitaler Färbungen bemerkte, weil der Farbstoff sich am besten in den eben genannten Fixierungsflüssigkeiten erhält, während

die EHRLICH-GOLDMANNschen Farbstoffe mehr oder weniger bei der Fixation der Gewebszellen verloren gehen.

Die fixierten Organstücke werden regelmäßig in Alkohol entwässert und zumeist in Paraffin, selten in Celloidin eingebettet, um sehr feine Schnitte machen zu können. Feinste Karmingranula oder schwache Rotfärbung der Gewebszellen lassen sich am besten ohne Kernfärbung unterscheiden. Für genaue mikroskopische Untersuchung empfehle ich die Schnittfärbung mit MEYERS Hämalaun, wie sie SCHLECHT, PARI etc. anwandten, weil dadurch gerade die Konturen der violet gefärbten Kerne äußerst scharf hervortreten, während das Protoplasma fast gar nicht gefärbt wird. Zu hämatologischen Untersuchungen habe ich die Schnitte mit Methylenblau, polychromem Methylenblau, GIEMSAS Lösung, UNNA-PAPPENHEIMS Methylgrünpyroninlösung gefärbt. Bei Anwendung der ALTMANNschen Granulafärbung geht das Karmin aus den Gewebszellen heraus. HEIDENHAINS Hämatoxylin habe ich oft verwendet; dabei sind die Karminkörner zum Teil durch Einwirkung von Eisenalaun verloren gegangen.

Ueber das verschiedene Untersuchungsmaterial werde ich im Anfang der einzelnen Abschnitte berichten. Ich erwähne, daß im Tierexperiment die Krankheiten künstlich bei gesunden Tieren erzeugt wurden, so daß sie nicht mit den spontan entstandenen Krankheiten identifiziert werden können. Die Untersuchung der künstlich erzeugten Tierkrankheiten ist zum Vergleich mit der menschlichen Pathologie notwendig, obwohl der Mensch und das Tier in bezug auf Struktur und Funktion der Organe vielfache Unterschiede zeigen. Man darf aber im Interesse des Fortschrittes der Pathologie nicht vernachlässigen, die spontan entwickelten Tierkrankheiten mit den künstlich erzeugten zu vergleichen. Ich habe aus diesem Grunde außer bei den experimentell erzeugten Krankheiten auch Versuchsergebnisse spontan erkrankter Tiere gesammelt, um die Vitalfärbung in beiden Fällen zu vergleichen.

Bevor ich auf den Hauptteil meiner Untersuchung, nämlich die Untersuchung der Veränderungen der Vitalfärbung bei den verschiedenartigen pathologischen Zuständen eingehen werde, muß ich zuerst die Ergebnisse bei gesunden Tieren kurz erwähnen: Ich habe schon bemerkt, daß ich sowohl Kaninchen, als auch Hühner zur Vitalfärbung benützte. Die Kaninchen No. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 bekamen 5—6 ccm Lithionkarminlösung, je nach dem Körpergewicht der Tiere, in die Ohrvenen eingespritzt. Kaninchen No. 1 bekam nur eine Injektion und wurde 10 Stunden nach der Injektion getötet. Die übrigen Tiere bekamen alltäglich 7—8 Tage lang dieselben Dosen der Farbstoffflüssigkeit intravenös injiziert.

Das Kaninchen No. 7 bekam während 5 Tage 5 ccm einer Karminlösung täglich in die Venen und am 6. Tage 7 ccm Farbstofflösung in die Peritonealhöhle. Dem Versuchstier No. 8 wurden täglich 7 ccm Karminlösung dreimal intraperitoneal eingespritzt und es dann am 4. Tage getötet. In diesen beiden Fällen mußte die Farbstofflösung bei der Resorption in der stärkeren Konzentration direkt auf die Gewebszellen des serösen Peritonealgewebes wirken.

Zum Vergleich mit den Kaninchen bekamen die Hühner No. 9, 10, 11, 12 innerhalb 1—4 Tagen 5—23 ccm Gesamtmenge der Karminlösung, teils intravenös, teils intraperitoneal.

II. Allgemeine Uebersicht der vitalen Karminspeicherung bei dem normalen Tiere.

Die intravenöse und intraperitoneale Injektion von Farbstoffen erzeugt bei den Tieren, abgesehen von der lokalen Peritonealreizung, übereinstimmende Resultate, weil die Farbstofflösungen ziemlich rasch von dem Peritonealgewebe resorbiert werden und dann in die Blutbahn übergehen. Sowohl intravenös wie auch intraperitoneal injiziert, speichert sich der Farbstoff regelmäßig in bestimmten Zellarten. Von diesen zeigen die KUPFFERschen Sternzellen der Leber, Retikuloendothelien der Milz, Lymphdrüsen und des Knochenmarks sehr früh, schon nach einmaliger Farbstoffinjektion die rote Körnelung, während sie in den Leberzellen erst nach 2—3-maligen Injektionen deutlich sichtbar wird.

Die Niere, welche bisher ein Hauptgegenstand der vitalen Karminfärbung war, wurde schon von RIBBERT, SCHMIDT, ARNOLD usw., insbesondere neuerdings von ASCHOFF und SUZUKI im hiesigen Institut systematisch untersucht. Die granuläre Karminspeicherung kommt nach der Farbstoffinjektion in einzelnen Harnkanälchenabschnitten in regelmäßiger Anordnung zustande. ASCHOFF und SUZUKI studierten mit Hilfe der vitalen Färbung und der ALTMANNschen Granulafärbung die feineren Differenzierungen der einzelnen Kanälchenabschnitte. Während man früher zwischen gewundenen und geraden Kanälchen unterschied, hat man später die Hauptstücke von dem übrigen Kanälchensystem schärfer abgetrennt und letzteres wiederum in Schleifen mit einem ab- und aufsteigenden Schenkel geschieden, mit einem trüben resp. hellen Abschnitt, in das Zwischenstück, das Schaltstück, in die initialen Sammelröhren und schließlich in die Hauptsammelröhren. Nach der Untersuchung der Niere mit vitaler Färbung mußte für die Hauptstücke eine noch weiter gehende Einteilung empfohlen werden, und zwar sollte man dieselben in vier Abschnitte zerlegen, von denen der vierte Abschnitt mit dem bisher schon von einzelnen Autoren schärfer abgetrennten sogenannten terminalen Abschnitt, besser Uebergangsabschnitt identisch ist. Die Arbeit SUZUKIs wurde zum Teil im hiesigen Institut von BAEHR ergänzt.

Die Leber färbt sich nach der Vitalfärbung rot. In den KUPFFERschen Sternzellen und Leberzellen findet man typische Karminspeicherung, während die Gallengangsepithelien vollständig ungefärbt sind. Die Fibroblasten und Klasmatocyten in der

GLISSONschen Kapsel nehmen auch in charakteristischer Weise an der Karmingranulierung Teil (siehe später).

Die Kapillarendothelien der Nebenniere enthalten zahlreiche grobe runde Karminkörnchen. Die Parenchymzellen der Rinde zeigen nach den fortlaufenden Injektionen ebenfalls äußerst feine Körnchen, während die Parenchymzellen der Marksubstanz stets verschont bleiben.

Außer den Epithelzellen der Niere, Leber, Nebennierenrinde habe ich in den Epithelzellen der drüsigen Organe keine granuläre Karminspeicherung gefunden. Die Epithelzellen von Pankreas, Schilddrüse, Brustdrüse, Hoden, Nebenhoden, Schweiß- und Talgdrüse usw. sind deswegen ungefärbt. Die Deckepithelien der Haut und Schleimhaut des ganzen Tierkörpers haben auch keine Karmingranula. Die Angabe von PARI, wonach die Epithelzellen der Zotten der Darmschleimhaut einige feine Karminkörnchen enthalten, vermag ich nicht zu bestätigen.

Die bindegewebigen Zellen im Interstitium der verschiedenen Organe färben sich nach der Vitalfärbung eigentümlich, wie ich in den nächstfolgenden Kapiteln genauer beschreiben werde.

Was die Vitalfärbung des Zentralnervensystems anbelangt, so bleibt die Hirn- und Rückenmarksubstanz schneeweiß, also ungefärbt, während die Hirnhäute und der Plexus chorioideus rot gefärbt sind. Der Farbstoff geht nicht in die Cerebrospinalflüssigkeit über; es gibt keine granuläre Rotfärbung der Ganglien- und Gliazellen des Nervensystems. Die Ependymzellen an der Wand der Ventrikel sind auch vollständig ungefärbt. Nur der Plexus chorioideus ist dadurch ausgezeichnet, daß eine rote Körnelung im Protoplasma der Epithelzellen entsteht. Diese Körnchen sind in der Regel äußerst fein, ungefähr gleichgroß, sitzen reichlich in der mittleren Partie der kubischen Epithelien um den Kern herum. Sie lassen sich bei der starken Vergrößerung als runde Gebilde erkennen. Die Chorioidealepithelien enthalten bekanntlich außer diesen Karminkörnchen im Zelleib gröbere helle Vakuolen, deren Entstehung man wahrscheinlich der sekretorischen Tätigkeit der Zellen zuschreiben muß. Das Karmin geht nie in diese Vakuolen. Der Farbstoff schlägt sich also in diesen Epithelien nieder und wird dort durch die spezifische Lebenstätigkeit der Chorioidealepithelien zurückgehalten, ohne Rotfärbung der Cerebrospinalflüssigkeit zu erzeugen. Genau die entsprechenden Resultate bekam GOLDMANN auch bei der Vitalfärbung mit Pyrrholblau. In der Stromasubstanz des Plexus chorioideus enthalten die Fibroblasten auch feine Karminkörnchen,

während die zwischengelagerten polymorph gestalteten Zellen, die Klasmatocyten, sich durch eine lebhafte Karmingranulierung auszeichnen. SCHLÄPFER beobachtete auch Farbstoffgranula bei der vitalen und supravitalen Färbung mit Kongorot, Methylenblau und Neutralrot in den Epithelzellen des Plexus chorioideus.

Besonders interessant ist der Befund der Hypophyse, welcher mit demjenigen nach der Vitalfärbung mit Trypanblau von SCHULEMANN und GOLDMANN übereinstimmt. PARI machte zuerst darauf aufmerksam, daß nach der Karminfärbung die Kapillarendothelien des vorderen Lappens der Hypophyse die granuläre Karminspeicherung aufweisen. Was ferner die Vitalfärbung mit Trypanblau anbelangt, so fand SCHULEMANN, daß die Epithelzellen des Vorderlappens nach der langdauernden intravenösen Injektion hellblaue tröpfchenförmige Granula enthalten. Im Hirnteil der Hypophyse scheint das Trypanblau an den gleichen Stellen und in ähnlicher Form, wie die eigentlichen Pigmente der Neurohypophyse abgelagert zu sein, die nach KOHN an die Gliazellen gebunden sind. GOLDMANN bestätigte in der zuletzt erschienen Arbeit „Vitalfärbung des Nervensystems“ diese SCHULEMANNschen Angaben, welche ihm ursprünglich entgangen waren.

In den Epithelien des Vorderlappens fand ich keine Karminfärbung trotz wiederholter Karmineinverleibungen, während die Klasmatocyten des Interstitiums dicht von roten Körnchen angefüllt sind. Die Karminkörnchen dieser Zellen sind grob, zahlreich und rundlich. In der Neurohypophyse sieht man die rotgekörnten Zellen, welche in jeder Beziehung mit den SCHULEMANNschen blaugranulierten Zellen identisch sind. Die Frage, ob diese Zellen tatsächlich zu den Gliazellen oder vielmehr zu den Klasmatocyten gehören, müssen wir späteren eingehenden Untersuchungen zur Entscheidung überlassen, da die Gliazellen der übrigen Hirn- und Rückenmarkssubstanz keine Karmingranulierung aufweisen.

In den Lymphdrüsen und sonstigen lymphatischen Apparaten (Tonsilla palatina, Lymphfollikeln der Schleimhaut) sieht man die granuläre Färbung der Retikuloendothelzellen und der sogenannten histiocytären Makrophagen, welche die Abkömmlinge der ersteren sind. Die Lymphocyten und Lymphoblasten (Keimzentrenzellen) sind hingegen ungefärbt. Ganz analog verhält sich die Milz. Die Deckzellen der Venensinus, ebenso die Pulpazellen, welche in den histologischen Strukturverhältnissen den Retikuloendothelien des lymphatischen Gewebes ähnlich sind, und die dazwischen gelegenen mononukleären Makrophagen (Splenocyten) zeigen ebenfalls

die granuläre Karmineinlagerung. Der Farbstoff schlägt sich hingegen nie in den Lymphocyten, Lymphoblasten der MALPIGHIschen Körperchen, in den Plasmazellen und den myeloischen Zellen nieder, die hauptsächlich in der Milz des jungen Kaninchens deutlich entwickelt sind.

Im Knochenmark füllen die Karminkörnchen den Zelleib der Kapillarendothelien unter Freilassung des Kerns aus. Der Kontur des Zelleibs tritt also nach der vitalen Karminfärbung besonders deutlich hervor. Die Zellen umsäumen das Lumen der Kapillaren mit einem schmalen langgestreckten, starkgranulierten Protoplasmaleib, welcher an der Stelle, wo der Kern liegt, mehr oder weniger vorgebuchtet ist. Im eigentlichen Knochenmarksgewebe liegen gestreckte Zellen außerhalb der Kapillaren, von denen lange Ausläufer nach den verschiedenartigsten Richtungen hervorragen. Ihr schwach basophiles Protoplasma wird auch von den roten Körnchen angefüllt. Dieser Kern ist größer als derjenige der Myelocyten und ist heller gefärbt. Die Gesamtanzahl dieser Zellen ist geringer als die der Pulpazellen der Milz, trotzdem sie in bezug auf die histologischen Strukturverhältnisse mit den letzteren Zellen nahe verwandt sind und somit als die Retikulumzellen des Knochenmarks angesehen werden können. Wie neuerdings BRASS erwähnt, kommen schon beim gesunden Tier braune oder braungelbliche Pigmentschollen in den Kapillarendothelien und Retikulumzellen, kurz gesagt in den Retikuloendothelien des Knochenmarks vor. Diese Pigmentkörnchen sind nach seiner Ansicht veränderter Blutfarbstoff, der ihnen nach der Zerstörung der roten Blutkörperchen im gelösten Zustande zugeführt wird. Bei den karmingespeicherten Tieren liegen diese roten und braunen Pigmentkörnchen in ein und derselben Retikuloendothelzelle dicht nebeneinander. Die beiden Körnchenarten gleichen sich ungefähr an Größe, während sie durchschnittlich den Umfang der Granula der pseudoeosinophilen Leukocyten übertreffen. Ganz analoge Einlagerungen der beiden Farbstoffe, also verschiedener Granula innerhalb einer Zelle, habe ich oft in den KUPFFERschen Sternzellen, in mononukleären Makrophagen der Milz, in Histiocyten (Makrophagen) in entzündeten Herden gesehen [1].

In den Gefäßendothelien des allgemeinen Kreislaufes sieht man gewöhnlich gar keine Karmineinlagerungen. Bei den Kaninchen, die öfters den Farbstoff injiziert erhielten (Versuch No. 6) habe ich gelegentlich ganz spärliche Mengen der roten Körn-

1) In den Osteoklasten des jungen Kaninchens sieht man auch zahlreiche runde Karmingranula.

chen in Zellen der Intima der Aorta und der übrigen großen Gefäße gesehen. Dabei zeigen die Lymphgefäßendothelzellen der Lymphdrüsenkapsel, der Mucosa und Submucosa des Darmes und des Ductus thoracicus ebenfalls feine geringe Karmingranulierungen. Die Endothelzellen der Blut- und Lymphgefäße weisen also nach Hochtreibung der vitalen Färbung Karminkörnelung auf, wenn sie auch unvergleichlich spärlicher und feiner ist als diejenige der spezifischen Endothelzellen der Milz, des Knochenmarks, der Nebenniere, Leber und Lymphdrüsen. Die glatten Muskelfasern von verschiedenen Geweben und die quergestreiften Muskelfasern sind vollständig ungekörnt. Zwischen den einzelnen Skelettmuskelfasern kommen wiederum die rotgranulierten Klasmatocyten vor. Die Herzmuskelfasern sind auch ungefärbt.

Die Zellen des Perichondrium haben auch spärliche Granulierung, welche sich mit Zunahme der Knorpelgrundsubstanz vermindert und schließlich in den typischen Knorpelzellen fehlt. Im Hoden kommen die roten groben Körnchen in den Zwischenzellen vor, während die Geschlechtsepithelien (Samenzellen) ungefärbt bleiben. In den Ovarialfollikeln sieht man manchmal die Ansammlung von einkernigen runden Zellen, deren Protoplasma von dichten Karminkörnchen angefüllt ist, trotzdem die Follikelepithelien und Eizellen ungefärbt sind. Diese Tatsache wurde schon früh von RIBBERT beobachtet. Nach RIBBERT waren diese Follikel durch physiologische Atresie der Involution anheimgefallen. GOLDMANN erzeugte durch seine Vitalfärbung dasselbe Bild, glaubte aber, daß die vital gefärbten Zellen nichts anderes seien als die Follikelepithelien. Im hiesigen Institut wurde neuerdings das Ovarium von BORRELL wieder mit der Karminmethode untersucht. Auch er fand in seinen Präparaten wie die angeführten Autoren das Karmin nur in Zellen der „Corpora involutionis" (noch nicht veröffentlichte Arbeit). Diese karminspeichernden Zellen möchte ich ihrer Form und ihren Eigenschaften nach wenigstens zum größeren Teil zu den Histiocyten rechnen.

Bei der Schwangerschaft geht der Farbstoff nie in den Fetus über, trotzdem die Placenta schon autoptisch intensiv rot ist. SCHLECHT berichtete bei seiner Karmininjektion von einer elektiven Vitalfärbung der Chorionzotten bei einer geschwängerten Maus, während der Fetus ungefärbt blieb. GOLDMANN untersuchte mit seinem blauen Vitalfarbstoffe ein vorgerücktes Stadium der Gravidität. Mein Material bestand aus einem Kaninchen am Ende der 3. Schwangerschaftswoche. Es enthielt 6 Feten. Die mikroskopischen

Befunde der Placenta und der Eihäute stimmen mit den Angaben von GOLDMANN darin überein, daß eine granuläre Vitalfärbung im ganzen Dotterentoderm und ferner in denjenigen ektodermalen Zellen der Feten stattfindet, welche zu den Riesenzellen (Angioklasten) und zu den Begrenzungszellen der mütterlichen Bluträume werden. Die Zellen sind von großen Mengen feinerer und gröberer Karminkörnchen angefüllt. Sie verhindern als Trennungsscheidewand zwischen den fetalen Kapillaren und den mütterlichen Bluträumen einen Uebergang des Farbstoffes in das fetale Blutplasma. Der Farbstoff wird also durch spezifische Lebenstätigkeit der Placentarzellen im mütterlichen Gewebe zurückgehalten. Die Deciduazellen zeigen oft spärliche Karminkörnelung wie bei den Fibroblasten des normalen Bindegewebes. Nach GOLDMANN wird das Fruchtwasser blau gefärbt. Mit Karmin wird es nicht gefärbt. Alle Versuche, Farbstoff in das fetale Blut einzuführen und damit die Vitalfärbung des Fetus zu erreichen, sind mir immer mißglückt.

Die vitale Färbung der Augen und die Entzündung der Cornea untersuchte RADOS im Freiburger Pathologischen Institut. Es gelang ihm durch Anwendung der vitalen Karmin- und Trypanblaufärbung die vital gefärbten Wanderzellen des Bindegewebes (die Histiocyten) in verschiedenen Teilen des Auges normalerweise nachzuweisen, namentlich in der Bindehaut, in der Sclera und im ganzen Uvealtraktus. Die Zellen des Uvealtraktus zeigen eine ausgesprochene Pigmentphagocytose. Die Fibroblasten blieben ungekörnt oder zeigten äußerst feine Körnchen. Bei der Entzündung sind die ersteren Zellen überall vermehrt, wo sie unter normalen Verhältnissen vorhanden sind. Gegenüber der Norm kommen sie unter pathologischen Verhältnissen auch in der Netzhaut und in der Hornhaut vor. In der Netzhaut können die Klasmatocyten mit Pigment beladen sein. In der Cornea spielen sie bei der akuten Entzündung neben den Leukocyten eine wichtige Rolle. Sie wandern aus dem Randbindegewebe (Umschlagstelle der Conjunctiva) in die Cornea ein. Sie erscheinen auffallend früh neben den Leukocyten und können eine Vermehrung der fixen Zellen, die sich in Wirklichkeit auffallend träge bei der entzündlichen Reaktion verhalten, vortäuschen. Aehnliche Tatsachen beobachtete SCHNAUDINGEL bei der vitalen Trypanblaufärbung am Auge. Die Pyrrholzellen waren nach diesem Autor zahlreich im Corpus ciliare, zeichneten sich durch blaue Granula des Protoplasma aus. Der Kern und das Protoplasma färbten sich zum Teil auch diffus bläulich.

Die Resultate der Vitalfärbung weichen bei dem Vogel nicht wesentlich von denjenigen beim Kaninchen ab. Das eingeführte Karmin wird ausschließlich von den Nieren ausgeschieden. Trotzdem die Anordnung der Harnkanälchen innerhalb der Nieren von denen der Säugetiere verschiedenartig ist, kommt doch auch die regelmäßige granuläre Karminspeicherung, wie SUZUKI mit Recht betonte, in den Epithelzellen der einzelnen Kanälchenabschnitte vor.

In den ganzen Schleimhautepithelien des Verdauungstraktus sieht man ebenfalls keine Karminfärbung, während die bindegewebigen Elemente des betreffenden Organs zum Teil auch rote Körnelung aufweisen.

Es erhebt sich nun eine Frage: Was für eine Bedeutung haben diese intracellulären Karminkörnchen?

Das im Wasser gelöste Karmin schlägt sich immer in körniger Form in den bestimmten Gewebszellen nieder, ohne dabei eine diffuse Rotfärbung des Protoplasma und des Kernes zu erzeugen. Nach zunehmenden Injektionsdosen von Farbstoffflüssigkeit wird die Gesamtzahl der intracellulären Farbstoffkörner zahlreicher, und der Umfang derselben nimmt augenscheinlich bis zu einem gewissen Grade zu. Die lebenden Zellen sind somit fähig, einen bestimmten Farbstoff durch ihre charakteristische Lebenstätigkeit in ihrem lebenden Zellprotoplasma aus der Lösung als Körnchen niederzuschlagen. Diese Karminkörnchen sind ein konstanter Bestandteil bestimmter lebender Zellelemente und haben im bezug auf Verteilung und Form eine große Regelmäßigkeit. Wir sehen in den Leberzellen die mehr eckigen mittelgroßen Körnchen, in den Epithelien des Plexus chorioideus die feinen runden, in den Klasmatocyten die gröberen runden, in den Fibroblasten die feinen länglichen, in den Nierenepithelien der bestimmten Harnkanälchenabschnitte die regelmäßig angeordneten Körnchen usw. Der Zeitraum, welcher zwischen der Injektion des Farbstoffes bis zum Auftreten der granulären Karminspeicherungen liegt, ist, wie RIBBERT schon sehr früh bemerkte, nach den Zellarten verschieden. Die KUPFFERschen Sternzellen, die Retikuloendothelien der blutbildenden Organe zeigen innerhalb 2—3 Stunden nach der ersten Injektion mehr oder weniger ausgeprägte Karminkörnelung, während sie in den Leberzellen erst nach 2—3-maligen Injektionen auftreten und in den Parenchymzellen der Nebennierenrinde erst spät nach wiederholten Einverleibungen erscheinen.

CHRONSZCZEWSKYs Anschauung, daß das im alkalischen Körpersaft gelöste Karmin durch den sauren Harn in den Nierenepithelien

niedergeschlagen werde, läßt sich nicht mehr halten, da nach den jetzigen Untersuchungen die Karminkörnchen nicht nur in den Nierenepithelien, sondern auch in den übrigen verschiedenartigsten Gewebszellen zu sehen sind. SCHLECHT wies nach, daß es sich bei den Karminkörnchen nicht um Niederschläge der groben Farbstoffkörnchen handeln könne; er fand, daß die im neutralen Wasser suspendierten Farbstoffstäubchen unter dem Mikroskop dunkelrot oder vielmehr schwärzlich sind, hingegen die roten Granula innerhalb des Zellprotoplasma einfach rot oder leuchtend rot sind. Erwähnen möchte ich noch, daß die injizierte Flüssigkeit jedesmal direkt vor dem Gebrauch abfiltriert wurde. Die Untersuchung der Blutplasmaprobe des karmininjizierten Tieres ergab, daß keine mikroskopisch nachweisbaren korpuskulären Farbstoffpartikelchen sich darin befinden, also eine grobe Phagocytose der Karminkörnchen nicht vorliegen konnte.

SCHMIDT bestätigte, daß die Karmingranula der Nierenepithelien unter dem Mikroskop nach Einwirkung verdünnter Ammoniaklösung allmählich abblassen, bis schließlich die Konturen der farblosen Körnchen zurückbleiben. Die nachträgliche Färbung mit Methylenblau färbt einen Teil der Karminkörnchen gleichzeitig blau. Das Karmin färbt deshalb eine Grundsubstanz der lebenden Zellen, und diese wird auch durch Methylenblau nachgefärbt.

Die vital gefärbten Karminkörnchen ähneln also in ihrer Verteilung, Gestalt und Größe usw. den vital und supravital gefärbten Granula, welche EHRLICH, HEIDENHAIN, FISCHEL, ARNOLD, GOLDMANN, GROSS usw. durch die Injektion der mannigfaltigen Farbstofflösungen (Methylenblau, Neutralrot, Indigkarmin, Pyrrholblau, Isaminblau, Tolidinblau usw.) in den bestimmten Gewebszellen darstellen konnten. Deshalb muß ich annehmen, daß die roten Körnchen innerhalb der lebenden Zelle nichts anderes sind, als durch Karmin gefärbte Zellbestandteile von körniger Form, also eine Art vital gefärbter Granula. Bei der vitalen Färbung durchtränkt der karmingelöste Körpersaft die lebenden Zellkörper, wobei bestimmte Zellgranula, welche für Karmin und die anderen erwähnten Stoffe eine bestimmte Affinität besitzen, sichtbar werden. Gewisse Substanzen, welche man als Chromorezeptoren annehmen könnte, „binden“ den bestimmten Farbstoff — also „karminophile Granula“.

Ob dieser Bestandteil der Granula mit dem Farbstoff in einer chemischen Verbindung steht, oder nur in einer physikalischen, muß man natürlich eingehenderen Untersuchungen überlassen, da die Hypothesen vieler Autoren mir ungenügend erscheinen. GOLD-

MANNS neue Anschauungen neigen zu EHRLICHS Chemorezeptorentheorie, wonach bekanntlich bei Arzneimitteln und Farben chemische reaktionsfähige Atomgruppen mit entsprechenden Gruppen von Zellbestandteilen in direkte chemische Reaktion treten sollen. EVANS, SCHULEMANN und WILBORN sind dagegen zu folgender Anschauung gelangt: „Partikel einer groben Suspension, suspendierte tote Zellen, Bakterien, Suspensionskolloide und Semikolloide werden alle von den gleichen Zellen und in gleicher Weise aufgenommen. Die Verschiedenheiten in der Verteilung sind im wesentlichen bedingt durch die physikalischen Eigenschaften der Substanzen. Für nahezu alle vital färbbaren Zellen wurde nachgewiesen, daß sie phagocytieren, worunter man die Aufnahme toter Zellen, Bakterien, ferner Fremdkörper, z. B. Ruß, versteht. Prinzipielle Unterschiede bestehen zwischen einer Aufnahme von Zellen, Bakterien, Ultramikronen und Amikronen nicht, sondern nur graduelle. Wir glauben daher die vitale Färbung mit sauren Azofarben als Phagocytose definieren zu können, wobei der Begriff Phagocytose von der Aufnahme von Teilchen von etwa 12 μ Durchmesser bis zu den Amikronen auszudehnen ist. Die Aufnahme so heterogener Substanzen, wie Zellen, Bakterien, Farbsäuren, kolloiden Massen etc., scheint durch die anodische Natur derselben bedingt zu sein. Unserer Auffassung nach ist die Vitalfärbung bzw. Phagocytose zurückzuführen auf Adsorption, womit auch unsere bisherigen Beobachtungen an lebenden Zellen und bei Metachromasie übereinstimmen. Wir glauben an unserem Material zeigen zu können, daß nicht chemische Reaktionen die spezifische Verteilung hochmolekulärer Stoffe bzw. der Kolloide bedingen, sondern daß hier im wesentlichen physikalische Vorgänge maßgebend sind. Von Einfluß auf die spezifische Verteilung ist die chemische Konstitution nur indirekt auf dem Umweg über die physikalischen Eigenschaften, und die physikalische Chemie verdient bei sogenannten „chemotherapeutischen“ Arbeiten ebensoviel Berücksichtigung wie die reine Chemie.“

Es scheint mir jedoch nicht richtig, diese Anschauung auf alle vitalen Farbstoffe auszudehnen und den Vorgang ohne weiteres als Phagocytose zu bezeichnen. Die drei Autoren scheinen hauptsächlich zur Begründung ihrer Theorie diejenigen phagocytierenden Zellen (Histiocyten) und deren Mutterzellen nämlich die KUPFFERschen Sternzellen und Retikuloendothelien der blutbildenden Organe u. a. zu berücksichtigen, welche intra vitam den granulären Farbstoff aufweisen und gleichzeitig Phagocyten sind. Es ist jedoch höchst fraglich, ob die Epithelzellen des Plexus chorioideus,

die Nierenepithelien, die Parenchymzellen der Nebennierenrinde etc. Phagocyten sind. Auf der anderen Seite wissen wir jedoch, daß die vital ungekörnten polynukleären Leukocyten auch Phagocyten sind. Bei Färbungen mit anderen Farbstoffen stoßen wir noch auf viele unerklärbare Tatsachen, so z. B. daß der Kern der Nierenepithelien durch Indigkarmin blau wird etc. Ich glaube, wie schon ANITSCHKOW mit Recht betonte, daß es sich um eine granuläre Einlagerung von Cholesterin in die Histiocyten und deren mütterliche Zellen handelt. Wahrscheinlich ist das Cholesterin in dem Gewebssaft als kolloidale Lösung vorhanden. Die kolloidale Lösung und die hochmolekulären Farbstofflösungen müssen jedenfalls von den bestimmten Zellarten in ähnlicher Weise aufgenommen werden. Das wird man aber schwerlich als „Phagocytose“ bezeichnen können. Dagegen kann man sehr wohl an Adsorptionsprozesse denken, die, von der physikalischen Struktur der Granula abhängig, die verschiedenartigsten Stoffe, soweit sie entsprechend gelöst bis zu den Granula vordringen können, aufspeichern. In diesem Sinne haben wir auch stets von einer Karminspeicherungs- nicht von einer Karminbindungsmethode gesprochen. Da aber beide Vorgänge, der physikalische wie auch der chemische, schließlich zum gleichen Resultat, nämlich zu einer Färbung bestimmter Strukturelemente führen, habe ich im allgemeinen den Ausdruck „vitale Färbung“ beibehalten, verstehe darunter aber für das Karmin die vitale Speicherung. PAPPENHEIM und NAKANO sind freilich der Ansicht, daß die Methode der Vitalfärbung durch die sauren Vitalfarben überhaupt nicht echte Granulationen zur Darstellung bringt, sondern protoplasmatische Plasmosomen. Für Chemorezeptoren der Zellen, die erst durch Farbstoffaufnahme in granulierter Form sichtbar gemacht werden, aber keine präformierten echten Granulationen sind, gibt es heute noch keine sicheren Anhaltspunkte.

Nach LOELE färbt sich die lebende Substanz des Granulums mit basischen Farbstoffen nicht, sondern nur die Lipoidhülle. Nach NAKANOs Ansicht handelt es sich bei der Färbung des Leukocytengranula mit gewissen basischen Farbstoffen nicht um eine Färbung des lebenden Plasmas, sondern vielmehr um Lipoidfärbung. In der neuesten Arbeit von ARNOLD scheint es ihm fraglich, ob eine intravitale Färbung der genuinen Mikrosomen, Plasmosomen, im strengsten Sinne des Wortes angenommen werden darf. Er kam vielmehr zur Vorstellung, daß die Plasmosomen erst bei ihrer Reifung und Umwandlung in Granula den Farbstoff aufnehmen. Es ist ihm wahrscheinlich, daß in Anbetracht der Vorliebe gewisser Granula

für lipoidlösliche Farbstoffe, sowie in Anbetracht der Osmiumschwärzung der parasomatischen Substanz das Auftreten lipoider Substanzen eine gewisse Rolle spielt.

Es kann nicht meine Aufgabe sein, eine Hypothese über die Natur und Herkunft der Zellgranula aufzubauen. Es scheint mir, daß es sich bei den Granula nicht um einfache Stoffwechselprodukte handeln kann. Andererseits scheint es mir unwahrscheinlich, daß die von ALTMANN angenommenen Zellgranula als Bioblasten oder als einheitliche lebende Elementarorganismen angesehen werden können. Sondern vielmehr möchte ich mit vielen Autoren annehmen daß die Zellgranula ein Elementarzellpartikelchen der normalen lebenden Zellen, nämlich ein integrierender Bestandteil des Zelleibs (nach FISCHEL) sind. Qualitative Veränderungen, der Schwund der Zellgranula, ebenso auch quantitative Veränderungen, d. h. eine bedeutende Vermehrung oder Verminderung der Granula in einer bestimmten Zelle beeinflußt das Leben der Zelle, obwohl die Funktion der Zellgranula im Haushalte der Zelle noch nicht erklärt werden kann. ARNOLD hält die vital färbbaren Granula für wichtige der Funktion dienende Elemente, die besonders bei lebhafter Funktion der Zellen hervortreten. Man kann somit auf Grund dieser spezifischen Untersuchungsmethode annehmen, daß die Zellen in ihrem Funktionszustand sich geändert haben, falls die Zellgranula qualitativ oder quantitativ verändert sind, wenn auch die betreffenden Zellen eine durch gewöhnliche Methoden nachweisbare Strukturänderung des Zelleibs nicht zeigen.

Die Beziehung der vital färbbaren Granula zu den anderen bekannten Granulaarten, z. B. den ALTMANNschen Granula oder BENDAschen Chondriosomen ist noch nicht völlig geklärt worden. In den Leberzellen sieht man beim gesunden Tiere zahlreiche ALTMANNsche Granula, welche in den Gallengangsepithelien sehr fein und undeutlich sind. Man könnte dadurch den Eindruck bekommen, daß die ALTMANNschen Granula wenigstens zum Teil intra vitam durch Karmin oder durch GOLDMANNS blaue Farbstoffe sich färben. Auf der anderen Seite gibt es Zellen, welche trotz reichlicher Karmingranulierung nur spärliches Auftreten von ALTMANNschen Granula zeigen, hierzu gehören die Histiocyten (Makrophagen) im Bindegewebe und im Blut, sowie die KUPFFERschen Sternzellen. Verschiedenartige Zellenarten enthalten keine vital gefärbten Granula, trotzdem sie die ALTMANNschen Granula besitzen, so z. B. die Muskelfasern, verschiedenartige Drüsenzellen von Brust- und Speicheldrüsen und Pankreas etc., die myelogenen Zellelemente der blutbildenden Organe.

Eine Verschiedenheit zwischen den ALTMANNschen Granula und den vital gefärbten besteht nach ASCHOFF und SUZUKI auch darin, daß in der Niere des Kaninchens nur ganz bestimmte Systeme der Harnkanälchen die vitale Färbung angenommen haben, während sich mit der ALTMANN-Methode nahezu überall granuläre Strukturen nachweisen ließen.

Es können demgemäß die beiden Granulationen innerhalb einer Zelle nicht ohne weiteres miteinander identifiziert werden, indem bald dieselben Granula von beiden Methoden gefärbt werden, bald ein Teil der Granula nur bei dieser, ein anderer Teil nur bei jener Methode zur Darstellung gelangt.

So brachte neuerdings TSCHASCHIN den Nachweis, daß er durch die Vitalfärbung mit der GOLDMANNschen Methode in den Fibroblasten und ruhenden Wanderzellen die Chondriosomen zur Darstellung bringen konnte. Da die Farbstoffkügelchen in den ruhenden Wanderzellen nach der Vitalfärbung zum Teil als große runde Kugeln zum Vorschein kommen, werden nach ihm auch gewisse Sekrettröpfchen außer den Chondriosomenapparaten durch die vitalen Farbstoffe gefärbt. Die Größe, Form und Verteilung der beiden Granulaarten innerhalb der Fibroblasten sind nach TSCHASCHIN miteinander identisch. Man muß jedoch dabei gleichfalls berücksichtigen, daß die BENDAschen Chondriosomen in den bestimmten Zellarten, z. B. in den Plasmazellen (nach WALLGREN) und in den Gliazellen (nach FIEANDT) vorkommen, und diese Zellen trotzdem bei der vitalen Färbung ungefärbt bleiben. Es ist deswegen absolut notwendig, die Beziehungen der mannigfachen Granulationen aus dem zahlreichen, die verschiedensten Tiere betreffenden Untersuchungsmaterial jedesmal für die einzelne Zellart festzustellen, z. B. scheint mir die Tatsache schon fraglich, ob die ALTMANNschen Granula, welche in den verschiedenartigen Zellen durch dieselbe Färbungsmethode in gleichem Farbenton dargestellt werden, in biochemischer oder biophysikalischer Beziehung identisch sind. Jedenfalls bedürfen gerade diese Fragen erneuter Bearbeitung unter Heranziehung der verschiedensten Methoden vitaler und supravitaler Färbung. Für einige Zellarten habe ich das in den folgenden Kapiteln durchzuführen versucht.

III. Verhalten des Bindegewebes.

Die Gewebselemente des Bindegewebes, welche das Gerüst der parenchymatösen Organe ausmachen und welche die Lücken zwischen den Organen ausfüllen, färben sich in ganz charakteristischer Weise

bei der vitalen Färbung. Um die unter den pathologischen Verhältnissen, insbesondere bei der Entzündung auftretenden Zellarten vergleichen zu können, erscheint es mir notwendig, zuerst die im normalen Bindegewebe vorkommenden Zellformen genauer zu untersuchen. Ich beschränke mich dabei im wesentlichen auf die Befunde beim Kaninchen.

1. Bisherige Anschauungen über die Beziehungen der Zellformen im normalen und entzündeten Bindegewebe.

Umfangreiche Arbeiten dieses Gebietes wurden schon von MARCHAND, MAXIMOW etc., insbesondere in letzter Zeit von TSCHASCHIN in chronologischer Reihenfolge ausführlich referiert. Ich werde nur einen Teil der Literatur, welcher für meine Untersuchung unbedingt notwendig ist, hier erwähnen.

Es besteht ein inniger Zusammenhang zwischen den Zellformen des normalen Bindegewebes und den bei der Entzündung auftretenden Zellformen. Die Wanderzellen, welche v. RECKLINGHAUSEN von den eigentlichen seßhaften Zellelementen abtrennte, sind nach dem heutigen Stand der Kenntnisse nicht mehr scharf von letzteren zu differenzieren, da auch die fixen Zellen, z. B. die Fibroblasten, unter Umständen ihre Ausläufer einziehen und als mobile Zellen umherkriechen können. Es lassen sich also die echten Wanderzellen zum Teil von den fixen Elementen kaum unterscheiden. Die Sammelnamen „fixe“ und „wandernde“ Zellen sind deswegen schon zum Teil historisch geworden und nur noch dadurch brauchbar, daß sie mehrere Zellarten sehr kurz und einfach bezeichnen.

Die Hauptvertreter der fixen Bindegewebszellen, nämlich die Fibroblasten und Fettzellen, welche besonders differenzierte Formen von fixem Charakter sind, zeichnen sich, wie gesagt, durch ihr eigentümliches Granoplasma nach der vitalen Färbung aus. Schwierigkeiten bereiten jedoch die Wanderzellen, welche bei der Vitalfärbung zum Teil die Karminspeicherung aufweisen zum Teil dagegen vollständig ungekörnt bleiben. Zu der ersten Zellart gehören die Klasmatocyten und zu der letzten Art die Mastzellen, Lymphocyten, Plasmazellen und polynukleären Leukocyten. MAXIMOW unterschied nicht weniger wie 7 Zellformen im lockeren Bindegewebe, von denen einige von fixem, die übrigen jedoch von wanderndem Charakter sind. Besonders interessant ist die Untersuchung über die Klasmatocyten (mononukleäre Makrophagen), weil diese Zellen bei der Entzündung eine wichtige Rolle spielen und über ihre Herkunft und ihr Schicksal noch Unklarheit herrscht.

Ranvier beobachtete in den „tâches laiteuses“ zwei Arten dieser Zellen. Eine Form von großen Zellen, welche von ihm Klasmatocyten genannt wurden, stimmen in allen morphologischen Beschaffenheiten mit den karminspeichernden Makrophagen überein. Eine andere kleinere Form, die den Lymphocyten entspricht, ist nach ihm von den kleinen Klasmatocyten nur sehr schwer zu unterscheiden, obwohl die ausgebildeten Klasmatocyten allerdings leicht von ihnen zu trennen sind. Er nahm deswegen an, daß die Klasmatocyten von den Lymphocyten abstammen und von den fixen Bindegewebszellen abgetrennt werden können. Bei der durch die Injektion von verschiedenen Substanzen hervorgerufenen Entzündung sahen Ranvier und Cornil, daß die Klasmatocyten hypertrophieren, sich abrunden und ihre Ausläufer einziehen. Die Hauptphagocyten entstanden nach ihren Beobachtungen bei der Entzündung aus den Klasmatocyten. Dominici beobachtete bei teils entwicklungsgeschichtlichen, teils normal- und pathologisch-anatomischen Untersuchungen des serösen Gewebes, daß das Gewebe aus den Syncytien von verschiedenen Zellarten entsteht, d. h. dem Syncytium der Deckzellen des Peritoneums, dem der Adventitiazellen an den Gefäßen, dem der Bindegewebszellen, der Fibroblasten, der Fettzellen. Diese Zellsyncytien sind nicht isoliert, sondern es bestehen Anastomosen untereinander. Die freien entdifferenzierten Makrophagen, welche von den Zellsyncytien frei geworden sind, entstammen aus den verschiedenen differenzierten Zellarten, die jedoch sämtlich zu einer Reihe, nämlich der Zellen des Bindegewebes gehören. Die Deckzellen, welche nach Dominici ebenfalls modifizierte Bindegewebszellen sind, produzieren durch Loslösung und Abrundung die Makrophagen. Auch die im Netz vorhandenen kleinen Zellen, welche den Lymphocyten entsprechen, und die freien indifferenten Zellen in den tâches laiteuses, die ebenfalls ursprünglich aus den bindegewebigen Elementen der Syncytialverbände entstehen, wandeln sich zu Makrophagen um.

Renaut behauptete hingegen, daß seine den Klasmatocyten entsprechenden rhagiocrinen Zellen, die er von den Lymphocyten ableitet, sich in den tâches laiteuses ansammeln und dort zum Teil zu den echten Bindegewebszellen umwandeln. Er identifiziert die mononukleären Zellen in Blut und Lymphe mit den rhagiocrinen Zellen. Im ersten Stadium der Differenzierung unterscheiden sich die rhagiocrinen Zellen durch wenige Sekrettröpfchen in ihrem Protoplasma von den Lymphocyten. Die Zellen vergrößern sich allmählich in den Exsudaten der serösen Höhlen; sie äußern in

ausgesprochenem Maße ihren phagocytären Charakter, ihre sekretorische Tätigkeit nimmt zu. Sie wandern alsdann durch die Lücken der Deckzellen in das Netz resp. in das seröse Gewebe ein und bilden dort mit den gleichartigen Zellen die „tâches laiteuses“, wo sie sich zum Teil, wie gesagt, zu den echten Fibroblasten umwandeln. Bei der Entzündung kommen diese Zellen aus dem Zellverband in umgekehrter Weise in das Exsudat hinein und werden wieder zu Makrophagen. Renaut nahm also an, daß die rhagiocrinen Zellen modifizierte Bindegewebszellen sind, und zwar ein gewisses Stadium der Entwicklungsreihe. Meine Karminzellen entsprechen im großen und ganzen den rhagiocrinen Zellen von Renaut.

Maximow stellte durch embryologische Untersuchungen Beziehungen zwischen den Blut- und Bindegewebswanderzellen fest. Es sollen die Wanderzellen sich von derselben Mesenchymzelle entwickeln, also zu derselben Zellart gehören. Die Wanderzellen des Bindegewebes tauschen sich mit den Wanderzellen des Blutes aus. Diese amöboiden Wanderzellen werden im späteren embryonalen Leben zum Teil im Bindegewebe zwischen den Fibroblasten seßhaft. Sie verwandeln sich alsdann in die Klasmatocyten (Ranvier) oder in die „ruhenden Wanderzellen“, wie Maximow die im Bindegewebe vorhandenen Wanderzellen nannte. Ein Teil derselben nimmt in der weiteren Entwicklung allmählich den Charakter der Fibroblasten an. Die drei Zellarten, nämlich die fixen Bindegewebszellen, die Wanderzellen des Bindegewebes und die Lymphocyten stehen in sehr nahen Beziehungen. Sie gehen in jeder Richtung ineinander über. Beim erwachsenen Tiere differenzieren sie sich und nur der Stamm der indifferenten Wanderzellen, die Lymphocyten, sind zur Entwicklung in den verschiedenen Richtungen fähig.

Bei der Entzündung werden die „ruhenden Wanderzellen“ d. h. die im Bindegewebe präexistierneden kleinen runden Wanderzellen, die Klasmatocyten und die klasmatocytenähnlichen Adventitiazellen (Marchand) zu Makrophagen, oder zu den „Polyblasten“. Die Polyblasten sind jedoch in der Mehrzahl Abkömmlinge des Blutes und von aus den Blutgefäßen emigrierten einkernigen Leukocyten und Lymphocyten abzuleiten. Nur ein Teil der Polyblasten ist auf die im Gewebe präexistierenden „ruhenden Wanderzellen“ zurückzuführen. Die Fibroblasten können auf den entzündlichen Reiz reagieren, werden mobil und fungieren als Phagocyten, namentlich wenn ein stärkerer Reiz hinzukommt, z. B. bei der eitrigen

Entzündung. Sie lassen sich jedoch dabei durch ihre spezifischen Beschaffenheiten gewöhnlich von den Polyblasten unterscheiden. Nur in seltenen Fällen erreicht ihre Anaplasie so hohe Grade, daß man die Fibroblasten und Polyblasten nur mit Mühe oder gar nicht mehr voneinander abtrennen kann. Nach dem Ablauf der Entzündung bleiben die Polyblasten zum Teil wieder als „ruhende Wanderzellen" im Narbengewebe zurück und lassen sich zum Teil von den Fibroblasten in ihren morphologischen Eigenschaften nicht mehr unterscheiden.

Nach MARCHAND entstehen die ersten Gefäßwandzellen und primitiven Blutzellen gleichzeitig im Mesoblast, die letzteren also nicht aus dem Gefäßendothel. Ein Teil dieser indifferenten Zellen liefert schon frühzeitig die Erythroblasten der embryonalen Gefäße, andere bleiben als indifferente farblose Zellen erhalten. Sie (SAXERs primäre Wanderzellen, MINOTs Mesamöboide) behalten beim Embryo noch lange die Fähigkeit, Leukoblasten und die verschiedenen Formen der Leukocyten, Myelocyten, Riesenzellen und Erythroblasten, also die gesamten sogenannten myeloischen Zellen zu produzieren. Neben diesem Modus können sich aus dem Mesenchym in frühen Stadien, aber auch später in den blutbildenden Organen, besonders in dem adenoiden Gewebe, Leukoblasten, granulierte leuko- und lymphocytoide Zellen, hauptsächlich große und kleine Lymphocyten bilden.

Die Elemente, die sogenannten Wanderzellen des Bindegewebes mit ihren verschiedenen Modifikationen (leukocytoide Zellen), die beständig durch neuen Zuzug aus dem adenoiden Gewebe und aus dem Bindegewebe selbst gebildet werden, gelangen teils direkt, teils durch den Umweg über die blutbildenden Organe in die Lymph- und Blutzirkulation und werden so in dem ganzen Körper verbreitet, während andererseits unveränderte indifferente Zellen auch da zur Wirksamkeit gelangen, wo die Zufuhr aus dem Blute nicht ausreicht. Ein Teil dieser Elemente kann durch Anlagerung an die Gefäße in Form perivaskulärer oder adventitieller Zellen eine den fixen Bindegewebszellen ähnliche Form und Anordnung annehmen. MARCHAND nannte sie die „Adventitiazellen". Die gleichen Zellelemente kommen nach MARCHAND im zirkulierenden Blut als ungekörnte farblose Elemente vor und die Zellen stellen im Gewebe spezifische Zellformen dar, die besonders reich in der Adventitia der Gefäße des serösen Gewebes sind. Sie behalten jedoch die Fähigkeit, sich bei entzündlichen Prozessen zu protoplasmareichen bewegungsfähigen Elementen umzubilden, die durch Teilung kleinere

Lymphocyten liefern können. Wie weit diese sessil gewordenen Elemente die Fähigkeit haben, außerdem auch verschiedene Formen der granulierten Zellen und Erythrocyten zu bilden, oder ob diese Eigenschaft nur den noch nicht fixierten indifferenten Zellen zukommt, ist noch nicht entschieden. MARCHAND hält das letztere für das Wahrscheinlichere.

MARCHAND nimmt als Ursprungsort der Lymphocyten bei der Entzündung 1) die überall verbreiteten indifferenten Wanderzellen des Bindegewebes, 2) die Lymphgefäße, in denen sie auch in rückläufiger Richtung, besonders bei Neubildung (im Granulationsgewebe) sich verbreiten können, 3) die ruhenden, im Gewebe fixierten Zellen (Adventitiazellen), 4) die Blutgefäße, besonders bei akuten interstitiellen und exsudativen Prozessen verschiedener Aetiologie (Tuberkulose) an. Die sogenannten Makrophagen der serösen Höhlen im normalen und pathologischen Zustand entstehen der Hauptsache nach aus den oben erwähnten Zellelementen, wenn auch viele Gewebszellen, wie z. B. die fixen Bindegewebszellen und Deckzellen, bei der Entzündung die Eigenschaft der Cytophagie erhalten.

Vergleicht man nun die eben erwähnten Ergebnisse mit den von mir durch die vitale Färbung festgestellten Tatsachen, so kann man ohne weiteres ersehen, daß die amöboiden Karminzellen (Makrophagen) im großen und ganzen den Klasmatocyten (RANVIER), den rhagiocrinen Zellen (RENAUT), den Adventitiazellen (leukocytoiden Zellen) (MARCHAND), den ruhenden Wanderzellen (MAXIMOW) entsprechen. Natürlich muß man dabei beachten, daß die Polyblasten von MAXIMOW außer diesen Karminzellen noch einige Lymphocyten, welche bei der Vitalfärbung ungekörnt bleiben, einschließen. Die erwähnten Autoren vertreten die Ansicht, daß eine Weiterdifferenzierung der Lymphocyten zu Makrophagen möglich sei und daß die beiden Zellarten an eine kontinuierliche Reihe von morphologischen Eigenschaften gebunden sei.

Diese wichtige Frage über die Beziehung der Makrophagen zu den fixen Bindegewebszellen einerseits, zu den Lymphocyten andererseits wird besser durch das Studium der Entzündung erklärt. Die Angaben aller neueren Autoren stimmen darin überein, daß die im Gewebe präexistierenden Wanderzellen sofort ohne Differenzierung in die entzündeten Herde übergehen. So betonen RANVIER und CORNIL, daß sich die Klasmatocyten bei der Entzündung abrunden und sich in die Makrophagen verwandeln. MARCHAND und seine Schüler BÜNGNER, HERZOG etc. vertreten

ebenfalls die Ansicht, daß die Abrundung und Loslösung der Adventitiazellen durch die Reizwirkung eine wichtige Quelle der Makrophagenbildung bei der Entzündung sei. Nach MAXIMOWs Anschauung kommen die Polyblasten bei der Entzündung zum Teil durch die Abrundung und Isolierung der in loco präexistierenden ruhenden Wanderzellen (Klasmatocyten und klasmatocytenähnlichen Adventitiazellen) zustande. Andere Autoren, wie z. B. DOMINICI, BORST, BEATTIE, MÖNCKEBERG, HELLY, SCHOTT, WEIDENREICH etc. bestätigten diese Angaben, an der heute nicht mehr gezweifelt werden kann.

Die nächst wichtigste Frage ist nun die, ob die Lymphocyten in der weiteren Entwicklung bei der Entzündung zu den Makrophagen sich umwandeln können. Unsere Aufmerksamkeit hat sich darauf zu richten, ob die großen mononukleären Makrophagen, die bei der Entzündung entstehen, und die Zellen im Transsudat der serösen Höhlen mit den Lymphocyten der EHRLICHschen Nomenklatur im engeren Zusammenhang stehen. RANVIER, RENAUT, DOMINICI, MAXIMOW, MARCHAND betonen, wie eben erwähnt, die Möglichkeit der Umwandlung von Lymphocyten zu den großen Mononukleären. Hierzu gehören auch die Angaben von RUFFER, GULLAND, BEATTIE, BORST, BLUMENTHAL, MORAWITZ und REHN, WEIDENREICH, SCHOTT, ROWLEY, DOWNEY, BABKINA, HELLY, MARTINOTTI etc. Von diesen Autoren betonten MAXIMOW, RUFFER, GULLAND, BORST, HELLY, BLUMENTHAL, MORAWITZ und REHN, ROWLEY, WEIDENREICH, MARTINOTTI, SCHOTT usw. die Makrophagenbildung durch das Wachstum der Lymphocyten. Die Makrophagen vermehren sich nach den Untersuchungen von MARCHAND, BEATTIE, SCHOTT, DOWNEY, WEIDENREICH etc. durch Teilung und liefern dabei die kleineren Lymphocyten.

Fast alle Autoren, welche an eine völlige Uebereinstimmung zwischen den Makrophagen und Lymphocyten glaubten, oder welche die beiden Zellen wenigstens in eine Zellreihe einreihten, beobachteten auf der anderen Seite einen außerordentlich nahen Zusammenhang zwischen den großen mononukleären Makrophagen in den entzündeten Herden und den im Exsudat oder Transsudat der serösen Höhlen auftretenden Lymphocyten, ebenso auch mit den großen Mononukleären in Blut und Lymphe. ZIEGLER glaubte schon, daß die im Unterhautbindegewebe vorhandenen Lymphocyten sehr vielgestaltige Zellen sind, jedoch aus dem Blut stammen, von wo sie in Form der kleinen Lymphocyten auswandern, um dann zu größeren Elementen heranzuwachsen. MAXIMOW glaubte, daß bei der Ent-

stehung der Polyblasten emigrierte Lymphocyten aus den Gefäßen sich zu den Makrophagen umgewandelt haben. Die Hauptmasse der lymphocytären Exsudatzellen im Entzündungsherd entsteht nach MAXIMOWs Ansicht besonders im Anfang der Entzündung aus den Blutzellen. Sie sind in jeder Beziehung identisch mit denen des strömenden Blutes. MARCHAND identifizierte auch die lymphocytären Zellelemente bei der Entzündung, welche aus den ruhenden, im Gewebe fixierten Zellen (Adventitiazellen) abstammen, mit denjenigen der Blut- und Lymphgefäße. HELLY ging sogar so weit, zu behaupten, daß die großkernigen Zellen, welche er als Makrophagen in den Exsudaten der serösen Höhle beobachtete, nur aus dem Blute stammen, da sie sich normalerweise und auch bei der Entzündung im strömenden Blut befinden. Der Ursprungsort dieser großen mononukleären Lymphocyten sind nach ihm die Adventitiazellen (leukocytoiden Zellen) im Bindegewebe. Die genannten Bindegewebsbestandteile sind die Bildungsstätte für Blutelemente, entsprechen somit den hämatopoetischen Organen. Die Zellen wandern nach HELLY von diesen Organen in das Gefäßsystem hinein, kommen auf dem Wege der Emigration durch die Gefäßwand hindurch in die Exsudate, und fungieren als Makrophagen im entzündeten Teil. Er fand alle Uebergänge von den gewöhnlichen kleinen Lymphocyten bis zu deu großen Lymphocyten, nämlich den Makrophagen. Nach SCHOTT und WEIDENREICH, auf deren zusammenfassende und übersichtliche Darstellungen ich besonders verweisen möchte, entstammen die großen mononukleären Exsudatzellen 1) den emigrierten großen und kleinen Lymphocyten des Blutes, 2) zum großen Teil den im Gewebe präexistierenden Lymphocyten des Netzes, namentlich den tâches laiteuses, und dann 3) den fixen Elementen (Deckzellen und Fibroblasten).

Ueberblicken wir die vorstehende Literaturübersicht, so ist leicht zu ersehen, daß von den Autoren die engen Beziehungen zwischen den großen mononukleären Makrophagen in normalen Exsudaten der serösen Höhlen einerseits und denjenigen in den entzündeten Herden andererseits beobachtet wurden. Auch wurden diese Zellarten mit den Lymphocyten und den großen mononukleären Leukocyten des Blutes identifiziert oder wenigstens in eine Zellgruppe eingereiht. Zur Begründung dieser Ansicht dient hauptsächlich der Umstand, daß sich in den morphologischen Strukturverhältnissen keine Unterschiede zwischen den Lymphocyten und den großen Mononukleären ergaben. Der Kern beider Zellarten ist nach den Angaben der Autoren mononukleär, von verschiedener Größe, rund-

lich, oval, nierenförmig, womit gesagt werden soll, nach welcher Seite die Einbuchtung sieht. Das Protoplasma ist basophil und ungranuliert. Die Zellen stellen eine ununterbrochene Reihe von Lymphocyten zu den Mononukleären mit allen möglichen Uebergängen dar. Bei Anwendung der Vitalfärbung ergeben sich jedoch Unterschiede. Die Lymphocyten bleiben ungekörnt, während die Makrophagen der Exsudate, die großen Mononukleären des Blutes (Kapitel A. IV), Klasmatocyten etc., die ich kurzwegs Histiocyten genannt habe, mit Karmingranula angefüllt werden. Die „lymphocytären" Zellelemente zerfallen nach der Vitalfärbung in zwei große Zellgruppen, d. h. in die ungekörnten, welche die morphologischen Eigenschaften der typischen Lymphocyten besitzen, und in die bei der Vitalfärbung granulierten, die als Klasmatocyten, oder große mononukleäre Makrophagen bezeichnet worden sind. Ob die beiden Zellarten ohne weiteres zu einer Zellreihe gerechnet werden dürfen, wie es gerade jetzt auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1913 von MARCHAND und STERNBERG dargestellt wurde, scheint mir daher zweifelhaft.

Jedenfalls sprechen die Untersuchungen mit den vitalen Färbungen mehr für eine Trennung. Ich will an dieser Stelle zunächst die Untersuchungen von GOLDMANN, SCHULEMANN, PAPPENHEIM und NAKANO, TSCHASCHIN über die Vitalfärbung mit den blauen Farbstoffen, und zwar des Blutes und des Bindegewebes, etwas näher schildern. GOLDMANN, welcher die Untersuchung von BOUFFARD nachprüfte und erweiterte, erzeugte durch die Vitalfärbung mit Isaminblau, Trypanblau, Pyrrholblau eine elektive granuläre Färbung von ganz bestimmten Wanderzellen des Bindegewebes, welche er „Pyrrholzellen" oder „histiogene Wanderzellen" nannte. Sie entsprechen jedenfalls den Adventitiazellen MARCHANDs, den Klasmatocyten RANVIERS, den rhagiocrinen Bindegewebszellen RENAUTs, kurzweg den Histiocyten, welche ich in den nachkommenden Kapiteln noch genauer beschreiben werde. In den Fibroblasten beobachtete er auch einige blaue Granula. Was die hämatopoetischen Organe anbelangt, so wurden nur die Retikulumendothelzellen der Milz, Lymphdrüse und des Knochenmarkes, die KUPFFERschen Sternzellen der Leber gefärbt, während hingegen die leukocytären und lymphocytären Parenchymzellen ungekörnt blieben.

Seine Untersuchung wurde von den nachfolgenden Arbeiten SCHULEMANNs teilweise korrigiert. Er beobachtete in den Blutausstrichpräparaten blaugekörnte Zellen. PAPPENHEIM und NAKANO wiederholten die GOLDMANNschen Arbeiten. Sie bestätigten die

GOLDMANNschen Befunde an der Leber, der Niere und des Darmes. In bezug auf die Vitalfärbung sind ihnen alle Versuche GOLDMANNS und SCHULEMANNS, die Zellen in der Milz darzustellen, fehlgeschlagen. Sie erhielten eine ganz schwache Vitalfärbung in der Milz dadurch, daß sie eine große Menge von Farbstoff, ohne Rücksicht auf Krankheitserscheinungen, injizierten, bis der Tod eintrat. Die Blutzellen bleiben nach ihren Angaben ungefärbt.

TSCHASCHIN ergänzte die GOLDMANNsche Arbeit. Er versuchte besonders die Beziehungen zwischen Pyrrholzellen und den Lymphocyten zu erforschen. Seine Untersuchungen, welche unter der Leitung von MAXIMOW angestellt wurden und die gerade bei der Publikation der vorläufigen Mitteilung von ASCHOFF und KIYONO auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Marburg dieses Jahres erschienen sind, scheinen sich in derselben Richtung wie unsere Arbeit zu bewegen. Seine Schlußfolgerungen wurden mir durch die Freundlichkeit des Herrn Kollegen ANITSCHKOW übersetzt, da mir die russische Sprache leider unzugänglich ist. Die vitale Speicherung mit Kollargol, Isamin- und Trypanblau bildeten nach TSCHASCHIN eine sehr genaue Reaktion auf die Wanderzellen des Bindegewebes. Die Methode stellte im lockeren Bindegewebe einen scharfen Unterschied zwischen den Fibroblasten und den ruhenden Wanderzellen fest. In den ersten erscheint der Chondriosomenapparat nach der Vitalfärbung mit Isaminblau fadenförmig, in den ruhenden Wanderzellen hingegen körnig. Außerdem wurden die Sekretkörnchen dabei in den ruhenden Wanderzellen gefärbt. Aehnlich den ruhenden Wanderzellen des gewöhnlichen Bindegewebes wurden durch die angegebene Färbung folgende Zellen gefärbt: die Makrophagen in den tâches laiteuses des Netzes, die Adventitiazellen an den Kapillaren des Omentum und den übrigen Stellen des Peritoneums, dann die KUPFFERschen Sternzellen der Leber, die Retikulum- resp. Endothelzellen der blutbildenden Organe. Auf diese Weise mußte der Begriff der ruhenden Wanderzellen, welche bis jetzt nur für diejenigen des gewöhnlichen Bindegewebes gebraucht wurde, bedeutend erweitert und auf die angegebenen Elemente ausgedehnt werden. Alle diese Elemente, welche durch die vitalen Farbstoffe sich granulär färben, gehören zu der Gruppe der ruhenden Wanderzellen. Bei der Entzündung runden sich die Zellen ab und verwandeln sich zu den amöboiden phagocytierenden Polyblasten. Die ausgewanderten Blutlymphocyten und die im Gewebe präexistierenden kleinen amöboiden Wanderzellen sollen ebenfalls zu

Polyblasten werden und Farbstoffspeicherung aufweisen. Sie lassen sich von den Polyblasten, die aus den ruhenden Wanderzellen abstammen, daher nicht unterscheiden. Infolgedessen mußte TSCHASCHIN eine genetische und funktionelle Verwandtschaft der ruhenden Wanderzellen mit den lymphoiden Elementen des Organismus anerkennen. Die ruhenden Wanderzellen waren wandernde histiogene lymphoide Elemente, die sich früher im Ruhestadium befanden, und direkte Abkömmlinge der primären Wanderzellen SAXERs.

Bei der Entzündung des Peritoneums degenerierten nach TSCHASCHIN die epithelialen Deckzellen und gingen zugrunde. Dies kann als ein Beweis für ihre besondere Natur und für den Unterschied von den bindegewebigen Zellen angesehen werden. TSCHASCHINs Angabe, daß sich diese Zellen dadurch von den Fibroblasten differenzieren, daß sie keine Farbstoffspeicherung aufweisen, scheint mir, wie gesagt, fehlerhaft. Bei der Entzündung des Bindegewebes, der Leber und blutbildenden Organe reagieren alle vital gefärbten ruhenden Wanderzellen, die Sternzellen und Retikulum-Endothelzellen auf die gleiche Art. Sie werden rundlich und wandeln sich zu den amöboiden phagocytierenden Polyblasten um, welche Aehnlichkeit mit den Polyblasten des gewöhnlichen Bindegewebes haben. Diese identische Reaktion bei der Entzündung beruht nach seiner Auffassung darauf, daß die Elemente, welche bei den normalen Bedingungen sich färben lassen, zu einer gemeinsamen Gruppe der ruhenden Wanderzellen gehören.

Die Untersuchungen von TSCHASCHIN bestätigen also im wesentlichen die Theorie seines Lehrers MAXIMOW und erweiterten zum Teil den Begriff der ruhenden Wanderzelle. Er beobachtete keine vital granulierenden Lymphocyten im Blut. Durch die von ihm angenommene Umwandlungsfähigkeit der Blutlymphocyten verwischt er aber wieder den Unterschied, den die vitale Färbung an den ruhenden Lymphocyten und den ruhenden Polyblasten festgelegt hatte.

Eine weitere wichtige Frage über die bei der Entzündung auftretenden Zellformen ist die, ob die fixen bindegewebigen Elemente (die Fibroblasten, Deckzellen des serösen Gewebes) sich in die klasmatocytären mononukleären Makrophagen umwandein und ob sie mit ihnen identifiziert werden können. Die Literatur über die Deckzellen werde ich später berühren.

Eine Umwandlung der Fibroblasten in gewöhnliche Makrophagen bei der Entzündung, welche von älteren Autoren zu allgemein gefaßt wurde, wird heute, besonders nach den neueren

Kenntnissen über die Wanderzellen, nur im beschränkten Sinne anerkannt. MAXIMOW vertritt bezüglich der Umwandlung der Fibroblasten in Klasmatocyten die Anschauung, daß die Anaplasie der Fibroblasten nur selten so hohe Grade erreicht, daß die abgerundeten Fibroblasten nicht mehr von den Makrophagen zu unterscheiden sind. MARCHAND sah keine direkte Umbildung der Fibroblasten zu den leukocytoiden Zellen bei den Entzündungsprozessen, während DOMINICI, WEIDENREICH und SCHOTT berichteten, daß die fixen Bindegewebszellen bei der Entzündung ohne Auswahl an der Makrophagenbildung sich beteiligten. Da die vitale Karminfärbung zwischen den Fibroblasten und den wandernden Zellen einen Unterschied zeigt, werde ich nachher noch einmal auf diese Frage zurückzukommen haben.

2. Das lockere Bindegewebe.

Das lockere Bindegewebe, welches in der Subcutis oder zwischen den Muskeln etc. liegt, hat autoptisch, nach der vitalen Karminspeicherung, eine rosarote Farbe.

Die Hauptgewebselemente, die Fibroblasten, haben bekanntlich einen rundlichen oder ovalen großen Kern, mit feinen, blaß gefärbten Chromatinpartikelchen, einem oder mehreren Nukleolen. Der Kern wird umsäumt von einem Protoplasma, welches retikuläre Struktur besitzt und welches nach dem Rand der Zelle allmählich heller und homogener wird (Fig. 5). Von der abgeplatteten Hauptmasse des Protoplasma entspringen Ausläufer von verschiedener Größe und Gestalt nach allen Richtungen und anastomosieren mit den Fortsätzen von benachbarten Fibroblasten. An dem Kern befinden sich gewöhnlich paarweise Zentrosomen. In dem Protoplasma treten nach wiederholten Karmineinspritzungen feine rote Granula auf, welche vor allem in der Hauptmasse des Zellprotoplasmas sitzen. Sie werden in seinen Ausläufern spärlicher. Diese Karminkörnchen sind oft mehr länglich oder haben die Form von kurzen Stäbchen; ihre Querschnitte stellen sich als rote Pünktchen dar. Außerdem gibt es auch rote runde Kügelchen, welche mit den länglichen, innerhalb einer Zelle unregelmäßig gelagerten nebeneinander vorkommen. Es gibt außer den oben erwähnten zweierlei Formen der Karmingranula noch solche, welche wenigstens in bezug auf die Gestalt als Zwischenform der beiden Extreme angesehen werden können. TSCHASCHIN beobachtete ganz ähnliche granuläre Farbstoffeinlagerung in den Fibroblasten bei der vitalen Färbung mit den GOLDMANNschen Farbstoffen.

RIBBERT fand schon, daß die Zahl der Karmingranula der Bindegewebszellen von der Menge der injizierten Farbstofflösung abhängig ist. Je größer die Dosis wird, desto zahlreicher werden die Granula. Schließlich treten die Karmingranula nach 6—8 maligen Farbstoffinjektionen in den meisten Fibroblasten hervor, während einige Zellen immer wieder ungefärbt bleiben. Wenn die Injektion jedoch subkutan oder intraperitoneal geschieht, dann zeigen alle Fibroblasten in den betreffenden Stellen (im subkutanen Gewebe oder im Netz) mehr oder weniger ausgeprägte Karmingranulierung, trotzdem die Gesamtanzahl der farbigen Körnchen in den Zellen variiert. Das Vorkommen der roten Körnchen ist also von der Konzentration des Farbstoffes im Körpersaft abhängig.

Die zweite Zellart, welche ein konstanter Bestandteil des Bindegewebes ist und die sich durch die lebhafte Karmingranulierung auszeichnet, ist identisch mit den Klasmatocyten, von mir aus später zu erörternden Gründen auch Histiocyten genannt. Der Kern derselben ist rundlich oval oder nierenförmig, kleiner als der der Fibroblasten. Das ganze Kerngerüst ist aber dichter und dicker formiert, hin und wieder mit größeren nukleolenähnlichen Körnern ausgestattet, infolgedessen also auch dunkler. Das Protoplasma liegt in den Gewebsspalten, und sendet überall Ausläufer aus. Es hat eine feine retikuläre Struktur, ist dunkler gefärbt und die Umrisse des Zelleibes sind viel schärfer begrenzt als die Umrisse der Fibroblasten. Die Grundform dieser Zellen ist gewöhnlich rundlich und sie sind kleiner als die Fibroblasten, trotzdem die Größe der Klasmatocyten oft sehr stark variiert. Sie liegen vereinzelt zwischen den Gefügen der kollagenen Fasern, insbesondere sind sie zahlreich in der Adventitia der Gefäße, wo sie zumeist ihre rundliche Form bewahrt haben.

RIBBERT beobachtete diese Zellen schon früher, beschrieb sie jedoch nicht in eingehender Weise. Er sah sie zwischen den kollagenen Fasern liegen, bald mehr oder weniger zerstreut. Sie waren charakterisiert durch ihre leuchtend rote Farbe und zackige oder sternförmige Gestalt. Ganz analoge Befunde beschrieben GOLDMANN und TSCHASCHIN bei der Vitalfärbung mit den blauen Farbstoffen.

Den RIBBERTschen Karminzellen entsprechen GOLDMANNs Pyrrholzellen. Die Lymphocyten verschiedener Größe, welche mit denjenigen des Blutes in allen Beziehungen identisch sind und die vereinzelt im lockeren Bindegewebe anzutreffen sind, bleiben ungekörnt. Die bei Ratten starkentwickelten Mastzellen bleiben auch karminfrei.

3. Das Omentum.

Das Netz ist schon lange von vielen Autoren, namentlich von RANVIER, MARCHAND, RENAUT, MAXIMOW, SCHOTT usw. eingehend untersucht worden. Da die genaue Beschreibung der einzelnen Untersuchungen neuerdings von SCHOTT systematisch zusammengefaßt worden ist, möchte ich es nicht noch einmal tun.

Das Netz ist ein eigentümliches membranöses Organ, dessen Gerüst aus Schichten von kollagenen und elastischen Fasern mit Bindegewebszellen (Fibroblasten) besteht, welche beiderseits von einer einschichtigen Deckzellenlage überzogen sind. Ueber die ganze Fläche des Organs sieht man zahlreiche intensiv rote Fleckchen von verschiedenartiger Größe, bald jedoch in Gruppen von mehreren zusammenstehend. Diese roten Inseln entsprechen den sogenannten „Trübungen" von RECKLINGHAUSEN und den RANVIERschen „tâches laiteuses".

RENAUT unterschied darunter primäre und sekundäre, je nachdem sie mit Gefäßen in Verbindung standen oder gefäßlos im Netzgewebe liegen. Wie zahlreiche Forscher übereinstimmend fanden, ist das Netz bei dem Neugeborenen von einem ungemein dichten Gefäßplexus und von zahllosen „tâches laiteuses" durchsetzt, die sich mit dem zunehmenden Alter des Tieres immer mehr und mehr zurückbilden. Es werden dann die primären Inseln zu sekundären. Somit ist der histologische Befund der „tâches laiteuses" nach dem Alter, sowie nach der Individualität der Tiere verschieden. Ich möchte zuerst mit der Beschreibung dieser „tâches laiteuses" beginnen.

Bezeichnend ist für die „tâches laiteuses" die Mannigfaltigkeit in der Form der Zellen. Es sind gewöhnlich vier Hauptformen der Zellen vorhanden, d. h. die Fibroblasten, amöboide Wanderzellen mit lebhafter Karmingranulierung, Lymphocyten und Plasmazellen ohne Karmingranulierung. Bei den Ratten gibt es außerdem noch Mastzellen, welche ungekörnt bleiben.

Man sieht im Schnitt von primären „tâches laiteuses" Gefäße von verschiedener Größe. In der Adventitia dieser Gefäße befinden sich grobmaschige Gewebslücken, welche durch das Gemisch der in verschiedenen Richtungen verlaufenden elastischen Fasern und Fibrillen entstanden sind. Die Fibroblasten liegen nur in spärlicher Anzahl zwischen diesen lockeren Bindegewebszügen. Die Form und Struktur der Bindegewebszellen weicht nicht ab von der gewöhnlichen Struktur des lockeren Bindegewebes. Sie haben auch

einen großen, meist ovalen, abgeplatteten Kern mit ganz feinem Chromatinnetz und deutlichen Nukleolen. Von dem feinen retikulären Protoplasma entspringen ein oder mehrere schaufel- oder flügelförmige dünne Ausläufer. Die Anzahl der Karminkörnchen, die bei der Ratte, wie schon TSCHASCHIN hervorgehoben, mehr stäbchenförmig sind, zeigt je nach den einzelnen Fibroblasten eine gewisse Schwankung, wie ich an den Zellen des lockeren Bindegewebes beobachtet habe. Wovon dieser Wechsel in der Intensität der Karmineinlagerung abhängig ist, scheint mir vollständig unklar. In den abgerundeten Fibroblasten, welche sich hauptsächlich bei Entzündungsreizen zeigen, treten diese roten Körnchen durchschnittlich zahlreicher auf und werden, wie es scheint, zum Teil gröber, wohl abhängig von dem stärkeren Ernährungsstrom, der die Zelle durchfließt. Die Intensität der Karmingranulation ist also nach dem Funktionszustand der Fibroblasten verschieden, wenn auch kein sonstiger nachweisbarer Unterschied der Zellstruktur mit unseren gewöhnlichen Untersuchungsmethoden festzustellen ist.

Die amöboiden Wanderzellen, nämlich die Klasmatocyten, sind in der Gefäßadventitia der primären „tâches laiteuses“ sehr zahlreich, noch zahlreicher als die Fibroblasten (Fig. 3). Sie sind auch in der Mehrzahl kleiner als die Fibroblasten, reicher verzweigt und stärker mit roten rundlichen Körnchen angefüllt. Die kleinen roten Körnchen von nahezu gleicher Größe sind überall vorhanden. In den oben erwähnten groben Kugeln ist manchesmal nur die Peripherie rot gefärbt, während die Mitte der Kügelchen ungefärbt bleibt. Ferner sieht man alle Uebergänge in Größe und Gestalt von den feinen bis zu den größeren Kugeln gerade wie wenn die größeren Kugeln durch Vergrößerung der kleineren entstanden wären. Diese runden Karminkörner verteilen sich in dichten Massen fast gleichmäßig über den ganzen Zellkörper, oder sie können sich an den Fortsätzen oder in der peripheren Randzone des Zellprotoplasma an Zahl wesentlich vermindern. Die Gestalt des Kernes ist abhängig von der Zellform. Sie kann rundlich, oval, nieren-, schalen- oder hufeisenförmig sein. Der Kern ist im allgemeinen kleiner, dunkler tingiert als der Kern der Fibroblasten, wie es auch schon von mir oben im lockeren Bindegewebe beobachtet wurde.

Das Netzgewebe in den „tâches laiteuses“ ist außer von diesen zahlreichen langgezogenen Zellformen der Klasmatocyten mit großen Mengen runder oder polygonal geformten Zellen infiltriert; ihr Protoplasma ist auch von den Karminkörnchen dicht angefüllt. Es läßt sich eine ununterbrochene Reihe von Umwandlungsphasen

zwischen den rundlichen und langgezogenen Formen der karmingespeicherten Klasmatocyten beobachten. Bei der genauen Betrachtung der Netzpräparate erhält man den Eindruck, daß die kleinen karmingranulierten Zellen durch fortwährendes Wachstum sich vergrößern und wahrscheinlich sich zum Teil zu den seßhaften Elementen des eigentlichen Netzgewebes umgewandelt haben, indem die rundlichen Zellen zu den gestreckten Zellen metamorphosieren. Doch ist auch, wie das bei pathologischen Prozessen sicher nachzuweisen ist, der umgekehrte Prozeß möglich.

Entgegen der RENAUTschen Behauptung, daß diese Zellen von der serösen Höhle in das Netz eingewandert sind, um hier die „tâches laiteuses" aufzubauen, glauben viele Autoren, daß diese Milchflecken Bildungsstätten der Makrophagen (histiocytäre Wanderzellen) sind; auch nehmen viele an, daß die Auswanderung dieser Wanderzellen vielmehr in umgekehrter Weise vom Netz in die Bauchhöhle stattgefunden hat. Tatsächlich sieht man in den „tâches laiteuses" gelegentlich Mitosen dieser Zellen.

Aufmerksam machen möchte ich aber noch auf eine Zelle, welche im wesentlichen den Charakter der Klasmatocyten besitzt, jedoch sich schwer von den Fibroblasten unterscheiden läßt. Der Kern dieser Zelle ist größer. Wegen ihres dünnen Chromatinnetzes ist er heller tingiert als der der gewöhnlichen Klasmatocyten. Ihr Zelleib ist groß und mit vielen Ausläufern versehen. Oft sind die Umrisse gegen die umgebende Gewebspartie nicht schärfer konturiert. Die Zellen stehen in ihrer Beschaffenheit zwischen den Klasmatocyten und Fibroblasten. Sie kommen aber nicht so häufig im Netz, wenn auch etwas häufiger als im normalen lockeren Bindegewebe vor. Was die Karminspeicherung anbelangt, kann man sie im Zelleib in Form feiner Körner beobachten, genau wie bei den gewöhnlichen Fibroblasten. Gestalt und Reichtum der Karminkörnchen können deswegen nicht immer als Differenzierungsmerkmale zwischen den Fibroblasten und Klasmatocyten angesehen werden. Manchesmal sind die roten Granula der Fibroblasten so kurz, daß sie alsdann kaum als Stäbchen erkannt werden können. Diese fraglichen fibroblastenähnlichen Klasmatocyten werden auch durch Anwendung der Vitalfärbung nicht scharf differenziert. Ich bin mit MARCHAND, MAXIMOW etc. der Ansicht, daß ein Teil der Klasmatocyten im serösen Gewebe, wie auch im übrigen lockeren Bindegewebe, in allen erkennbaren morphologischen Eigenschaften den Fibroblasten sehr ähnlich sein und dann sehr schwer von ihnen zu unterscheiden sein können.

In den „tâches laiteuses“ kommen außer den beschriebenen Fibroblasten und Klasmatocyten die Lymphocyten und Plasmazellen vor. Die Plasmazellen haben sich nach SCHWARZ als konstante Bestandteile der tâches laiteuses herausgestellt. Die beiden Zellarten haben in ihrem Zelleib niemals rote Granula. Die Zellen gleichen im allgemeinen denjenigen der Lymphdrüsen und der Milz, sind groß und klein, also von verschiedener Größe. Wenn man die formolfixierten Schnitte der vital gefärbten Präparate mit der UNNA-PAPPENHEIMschen Methylgrünpyronin- oder GIEMSAschen Lösung doppelfärbt, kommt die Zellverschiedenheit deutlicher hervor. Die Lymphocyten und Plasmazellen zeigen alle möglichen Uebergangsformen in bezug auf die Zellstruktur. Die beiden Zellen sind gewöhnlich kleiner als die Formen der Klasmatocyten, können jedoch auch manchmal gleichgroß sein. Die Struktur und Färbbarkeit der Kerne zeigen, wie ich später schildern werde, ebenso wie die Größe und andere Beschaffenheiten des Zellprotoplasmas schon gewisse Unterschiede.

Die Mengenverhältnisse und Verteilung von Lymphocyten, Plasmazellen, Klasmatocyten und Fibroblasten variieren ziemlich stark je nach den einzelnen Individuen und auch je nach den einzelnen Milchflecken. Bei den mittelgroßen halberwachsenen oder schon ausgewachsenen Kaninchen bestehen die Milchflecken des Netzes in der Mehrzahl aus karminbeladenen Klasmatocyten, dazwischen sind Fibroblasten, Lymphocyten und Plasmazellen eingelagert. In den primären „tâches laiteuses“ erscheinen diese Zellformen gewöhnlich in der Nähe der Gefäße zahlreicher, sogar manchmal gruppenweise angeordnet. Sie werden nach der Peripherie immer lockerer. In die sekundären Milchflecken sieht man unregelmäßige Haufen dieser Zellarten eingelagert. In einigen Fällen habe ich jedoch eine besonders große Ansammlung von Lymphocyten und Plasmazellen in den „tâches laiteuses“ gesehen. Sie haben ein lymphfollikelähnliches Aussehen; die typischen Keimzentren fehlen jedoch in diesen Flecken.

Ich habe manchmal nach der Vitalfärbung mit Pyrrholblau in dem Netze der Ratte auch Milchflecke gesehen, deren peripherer Teil intensiv blau ist, während das Zentrum fast gar nicht gefärbt erscheint. Dieser Befund wurde schon von GOLDMANN und MARCHAND geschildert. Diese Tatsache ist so zu erklären, daß die großen blaugranulierten Klasmatocyten bei den Ratten hauptsächlich in der Peripherie der Milchflecken liegen und der Zentralteil aus kleinen Klasmatocyten und Lymphocyten besteht.

Die Mastzellen, welche bei den Ratten sich viel deutlicher wie bei den Kaninchen als große ovale Zellen auszeichnen, bleiben

bei der Vitalfärbung ungekörnt (Fig. 3 Mst.). Ich fand TSCHASCHINs Angabe nicht bestätigt, wonach einige feine blaue Farbstoffkörnchen in diesen Zellen nach der Färbung mit Pyrrholblau und Trypanblau vorkommen sollen. In den „tâches laiteuses“ liegen die Mastzellen unregalmäßig und ganz vereinzelt im peripheren Teil oder sie stehen in kleinen Gruppen von mehreren Zellen zusammen. Sie werden dort zum Teil von den Klasmatocyten phagocytiert. Die polymorphkernigen pseudoeosinophilen Leukocyten, welche ja den Hauptbestandteil der Leukocyten im Kaninchenblut ausmachen, kommen im normalen Netz in spärlicher Anzahl vor.

Ueberblicken wir jetzt die eben erwähnten Befunde noch einmal, so kommen wir zu den folgenden Resultaten: Die „tâches laiteuses“ liefern die Klasmatocyten einerseits, die karminfreien Zellen, die Lymphocyten, Plasmazellen und Mastzellen andererseits, wenn auch die Anzahl dieser Zellformen nach der Art der Individuen mehr oder weniger variiert.

Die Frage zu lösen, ob die Lymphocyten sich in Klasmatocyten umwandeln können, scheint mir sehr schwer, wenn man nur die Befunde der „tâches laiteuses“ in Betracht zieht, weil alle Zellformen in unregelmäßiger Anordnung in den Milchflecken nebeneinander liegen. Bei genauer Betrachtung ergibt sich jedoch, daß die Karmingranulierung der Klasmatocyten kein vorübergehender Funktionszustand ist, weil auch die kleinen Klasmatocyten sich durch einen hellen exzentrisch gelegenen bohnenförmigen Kern und durch ein mit roten Körnchen angefülltes Granuloplasma auszeichnen. Es muß aber hervorgehoben werden, daß die großen Lymphocyten und ihre Uebergangsformen den kleinen Klasmatocyten sehr ähnlich sind, sich von ihnen nur durch das Fehlen der Karminspeicherung unterscheiden. Die roten Körnchen kommen eben in einer kontinuierlichen Reihe von den kleinen Klasmatocyten bis zu den großen Klasmatocyten vor. Freilich kann die Karminspeicherung in den kleinen Klasmatocyten sehr spärlich sein, so daß im einzelnen Fall die Abgrenzung gegen die Lymphocyten oder Lymphoblasten schwer oder unmöglich wird.

Die Zahl der obenerwähnten verschiedenen Zellformen nimmt, die „tâches laiteuses“ ausgenommen, im übrigen Teil des Netzes oder des Peritoneums ab. Die Klasmatocyten liegen dann im Verlaufe der Gefäße in der Adventitia. Sie dehnen sich in der Längsrichtung der Gefäße aus und sind mit den typischen Adventitiazellen von MARCHAND oder den sogenannten „klasmatocytenähnlichen Adventitiazellen“ identisch. In den übrigen gefäßlosen Ab-

schnitten des Netzes befinden sie sich verhältnismäßig spärlich zwischen den Bindegewebsfasern oder zwischen den Fettzellen in mannigfaltiger Gestalt; sie besitzen Ausläufer. Durch die lebhafte Karmingranulation unterscheiden sich die Zellen von dem umgebenden Gewebe sehr scharf.

Im großen und ganzen stimmen die rotgranulierten Klasmatocyten mit den GOLDMANNschen „Pyrrholzellen“ oder seinen „histiogenen Wanderzellen“ überein. Er fand sie nach der Vitalfärbung mit den blauen Farbstoffen im Peritonealgewebe, und zwar zahlreicher in den „tâches laiteuses“ der Ratten und Mäuse. Seine Ausführungen darüber lauten folgendermaßen: „Zuweilen gleichen die tâches laiteuses vollkommen kleinen „Sekundärknötchen“ mit wohldifferenzierter Innen- und Außenzone. Ungleich den Keimzentren der Lymphdrüsen liegen aber die kleineren Zellelemente zentral, die großen peripherwärts; vital färbt sich allein die Außenzone. Hierbei verhalten sich die einzelnen Zellen sehr verschieden. Bei einigen unter ihnen findet man das Protoplasma dicht angefüllt mit vital gefärbten Granulis, bei anderen zeigen sich nur spärliche Granula neben mehr homogenem, gleichmäßig bläulich tingiertem Protoplasma.' Wieder bei anderen ist die vitale Färbung nur angedeutet. Also schon in diesen tâches laiteuses finden wir alle jene Uebergänge von stark vital gefärbten Zellen gleichen sonstigen morphologischen Verhaltens zu farblosen Elementen, die uns bereits im Mesenterium begegnet sind. Je nach dem „funktionellen Zustande“ der tâches laiteuses ist der vital gefärbte Abschnitt derselben stärker oder schwächer ausgebildet, tritt derselbe also mehr oder weniger gegenüber dem ungefärbten Zentrum hervor.“ Er betrachtete also die vital gefärbten Pyrrholzellen als weiter fortgeschrittene Entwicklungsstadien der nicht vital gefärbten Zellen, oder als bloß Unterschiede der funktionellen Zustände. Ich will hinzufügen, daß seine blauen Vitalfarbstoffe bei der Fixierung und während der nachfolgenden Entwässerung mit Alkohol zum Teil in die Flüssigkeiten übergehen und die feinen blauen Granula bis zur Anfertigung der mikroskopischen Schnitte leicht verloren gehen. Es scheint mir, daß es sich bei derjenigen Zelle, bei der sich spärliche Granula neben mehr homogenem, gleichmäßig bläulich tingiertem Protoplasma zeigen, um eine Auflösung der Granula und diffuse Durchtränkung des Protoplasma bei der Nachbehandlung handelte. Es ist natürlich sehr schwierig, unter diesen Bedingungen exakte Resultate zu bekommen.

SCHULEMANN wiederholte GOLDMANNS Versuche und fand auch,

daß die Hauptbildungsstätte der vital tingierten Makrophagen in den tâches laiteuses zu suchen sei. Aber nicht nur in den tâches laiteuses, sondern auch im ganzen Netzgewebe, sowie im Peritoneum und Mesenterium sind diese Makrophagen zu finden. Diese Befunde konnte auch ich bestätigen.

TSCHASCHIN, welcher das Netz auch an den mit GOLDMANNS Farbstoffen gespeicherten Tieren untersuchte, reihte die blaugekörnten Makrophagen MAXIMOWs ruhenden Wanderzellen ein, welche durch Entwicklung aus den ungekörnten Lymphocyten entstehen. Die Frage der Umwandlung von Lymphocyten zu Klasmatocyten ist nicht so einfach zu diskutieren, weil man viele Tatsachen des normalen und pathologischen Zustandes der anderen Organe genauer berücksichtigen muß, worauf ich erst später eingehen werde.

Die Endothelzellen oder Deckzellen des Peritoneums überziehen mit ihrem schwach basophilen Protoplasma die ganze Oberfläche des serösen Gewebes. In der Mitte der einzelnen Zelle liegt ein großer ovaler abgeplatteter Kern, welcher aus einem feinen Chromatinnetz und einem oder mehreren deutlichen Nukleolen besteht. Ich konnte in den Schnittpräparaten nirgends einen Uebergang von Deckzellen zu den Fibroblasten sehen; die Deckzellen sitzen stets in einer kontinuierlichen Reihe mit gleicher Beschaffenheit der Zellstruktur auf der äußersten Oberfläche des Gewebes.

Auch diese Deckzellen speichern Karmin, allerdings in Form sehr feiner Granula (Fig. 1. A). Untersucht man an einem Stückchen frisch herausgeschnittenen Netzes die Kittsubstanz zwischen den einzelnen Endothelzellen, und zwar nach Vorbehandlung mit $AgNO_3$-Lösung, so sieht man in dem Schnitt die feinen roten Karminkörnchen in der gleichen Ebene wie die bräunlich-schwarze Kittlinie. In der Umgebung des Kernes, wo die Protoplasmamasse dicker ist, treten diese roten Körner dichter auf als in der Randpartie. Ich habe entgegen den Angaben von GOLDMANN und TSCHASCHINs, daß die Deckzellen nach der Pyrrholblaufärbung ungranuliert sind, immer bei den vital gefärbten Ratten feine blaue Körnchen gesehen. Das Verhalten derselben ist gleichartig mit den Karminkörnchen. Die Granula der Deckzellen können vielleicht den beiden Autoren dadurch entgangen sein, weil sie sich durch längeren Aufenthalt in der Fixierungsflüssigkeit aufgelöst haben. Ich untersuchte die pyrrholblau gefärbten Netzpräparate nach einer Stunde Formolfixierung, da der Farbstoff immer nach längerer Fixierung zum Teil aus den Gewebszellen diffundiert. Ich möchte hier ausdrücklich

hervorheben, daß das Karmin bei der Fixierung und nachfolgender Entwässerung, im Gegensatz zu den GOLDMANNschen blauen Farbstoffen, nicht weggeht, und die feinsten Granula innerhalb der Gewebszellen sehr lange gut konserviert bleiben.

Zum Schlusse dieses Abschnittes möchte ich kurz hervorheben, daß nach oben Gesagtem das Netz den Lymphdrüsen oder anderen lymphatischen Organen funktionell sehr nahe steht, denn diese letzteren produzieren gleichfalls sowohl rotgekörnte Makrophagen (Klasmatocyten, Histiocyten), als auch nicht vital gefärbte Lymphocyten und Plasmazellen. Wenn auch die tâches laiteuses des erwachsenen Kaninchens aus zahlreichen Klasmatocyten (Histiocyten) bestehen, welche im Transsudat der serösen Höhle hauptsächlich die vital gekörnten Makrophagen liefern (siehe Kapitel A. III, 5), gibt es im wesentlichen in den genannten Organen keine qualitativen Unterschiede. Die Klasmatocyten der tâches laiteuses entsprechen den Retikulumzellen des lymphatischen Gewebes, welches durch Abrundung und Loslösung die feinen Makrophagen liefert. Das deckt sich auch mit der WEIDENREICHschen Anschauung, der das Netz als einen in der Fläche entfalteten lymphoiden Apparat charakterisierte.

4. Das Bindegewebe in den übrigen Körperteilen.

In den schmalen Protoplasmastreifen der Fettzelle, welche durch Verdrängung von großen Fettkügelchen nach der Peripherie entstehen, sieht man oft spärliche feine rote Granula eingelagert. GOLDMANN sah sie zuerst und TSCHASCHIN gibt in seiner Abbildung feine blaue Granula in der Fettzelle bei der Färbung mit den GOLDMANNschen Farbstoffen wieder. Das Fettgewebe, welches die Lücken zwischen den Organen und Geweben angefüllt hat, ist reich an vital gekörnten Klasmatocyten, welche an der Gefäßadventitia und zwischen den einzelnen Fettzellen liegen. Nach den Terpentinölinjektionen verwandeln sie sich in großer Menge zu Makrophagen und Riesenzellen (Kapitel A. V, 2 und A. IX).

Das Interstitium der drüsigen Organe verhält sich nach der Vitalfärbung im wesentlichen gleichartig. Man sieht nach der Injektion einer genügenden Menge des Farbstoffs im stark abgeplatteten Protoplasma der Fibroblasten sehr oft spärliche, feine Karmingranula. Die Klasmatocyten oder Adventitiazellen, die vereinzelt oder in kleinen Gruppen von mehreren Zellen zwischen den kollagenen Faserbündeln liegen, treten durch intensive Karmingranulierung deutlich hervor. In der Adventitia der größeren Gefäße und Ausführungsgänge von Drüsen, wo die kollagenen Faserbündel lockerer aufgebaut sind, sind die Zellen besonders reichlich und finden sich manchmal in polygonaler, abgerundeter Form. Die anderen verschiedenen Zellformen (Lymphocyten, Plasmazellen, Mastzellen etc.) welche ich im serösen Gewebe beobachtet habe, treten auch

im Interstitium der drüsigen Organe auf. Sie haben sich aber hier nicht so stark entwickelt. Genau denselben Befund sah ich in der Leber, Niere, Speicheldrüse, Pankreas, Brustdrüse etc.

Im Herzen und im quergestreiften Muskel bleiben die Muskelfasern, und zwar die Fibrillen als auch das Sarkoplasma ungefärbt. Im Zwischenmuskelgewebe befinden sich Zellen mit lebhafter Karmingranulierung, welche manchmal eine zwischen Muskelfasern lang ausgezogene Form bilden, wie sie von GOLDMANN bei der Pyrrholblaufärbung abgebildet worden sind. Im Herzen sind diese Zellen besonders reichlich zu sehen.

Die Schleimhaut des Oesophagus, des Magens und des Darmes, ebenso auch der Trachea etc. gehört zu denjenigen Geweben, welche nach der Karminspeicherung eine rote Färbung erkennen lassen. Die Deckepithelien der Schleimhaut und die Drüsenepithelien der Mucosa sind frei von der Rotfärbung. In der Submucosa sind die bindegewebigen Fasergefüge lockerer aufgebaut, dabei reicher an Klasmatocyten, wobei sie ihre runde Form einbüßen und an der unregelmäßig gestreckten mit granulierten Ausläufern versehenen Form zu erkennen sind. Die Tunica mucosa der Speise- und Luftröhre besteht aus dichten Massen von kollagenen Fasern und die klasmacytoiden Zellen erscheinen hier oft plattgedrückt; sie zeichnen sich durch unregelmäßige Gestalt des Zelleibes aus. Ungemein häufig findet man in diesem Teil des Magens und des Darmes auch mehr oder weniger abgerundete granulierte Zellen. Sie liegen hier zum Teil auch in den perivaskulären Lymphspalten, dringen im Verein mit den Gefäßen tief bis zwischen die Drüsensepta vor und breiten sich dort dicht an der Oberfläche der Tunica propria mit ihren granulierten Ausläufern aus. In dem abgeplatteten Protoplasma der Deckendothelien in den Chylusgefäßen und in den Zotten der Darmschleimhaut sieht man bei den vital gefärbten Tieren spärlich feine Karminkörnchen. Im Bindegewebe, welches die Muskelschichten des Magens, Oesophagus und des Darmes voneinander trennen, kommen diese Zellen nur vereinzelt vor.

In den straffen, welligen bindegewebigen Gefügen der Cutis befinden sich spindelförmige Klasmatocyten mit einer intensiven Karminkörnelung, welche sich eng den einzelnen Bindegewebsfasern anschließen und durch feine Bindegewebsfäserchen voneinander getrennt sind. In der lockeren Subcutis sind neben den spindelförmigen Klasmatocyten auch runde oder polygonale Formen zu sehen, welche wieder alle Eigentümlichkeiten der Karminzellen des Netzes darbieten. Ihr Protoplasma ist voll von runden roten Granula. Sie haben in manchen Zellen alle gleiche Größe, in anderen wieder sind sie von ungleicher Größe, aber niemals verlieren sie ihre kreisrunde Begrenzung. Im Papillarteil der Haut findet man die Chromatophoren, welche neben den braunen Pigmentschollen noch die Karminkörnchen enthalten. Sollte sich bei weiterer Verfolgung dieser vitalen Färbungsversuche herausstellen, daß die Deckepithelien der Haut unter allen Umständen frei von Karmineinlagerungen bleiben, würde man in der Tat gezwungen sein, den Chromatophoren der Cutis eine histiocytäre und keine epitheliale Genese zuzuerkennen. Doch muß erst gezeigt werden, daß die Epithelien bei stärkerer Reizung und größerer Beweglichkeit, wodurch sie sich dem Chromato-

phorenzustand nähern, nicht doch Karmin speichern. Der Aufbau des Hautgewebes gleicht somit dem des Interstitium der übrigen Organe. Die Fibroblasten haben natürlich in der Mehrzahl die feine Karmineinlagerung.

An den Blutgefäßen habe ich etwas von den Beschreibungen RIBBERTS, SCHLECHTS und PARIS etc. abweichende Bilder gesehen. In den Blutgefäßendothelien des Hauptgefäßsystems, also abgesehen von den spezifischen Endothelzellen der Leber, der Milz, des Knochenmarks und der Nebenniere kommen bei den mit Lithionkarmin hochgespeicherten Tieren ebenfalls, wenn auch viel spärlicher, feine rote Körnchen vor. Die Endothelzellen der Aorta, Vena cava und des Endocards nehmen in der Mehrzahl an der Karminspeicherung Anteil. Die äußerst feinen Körnchen treten dabei nur in spärlicher Anzahl auf, so daß sie ohne genaue Betrachtung einem leicht entgehen konnten. Bei den schwächer vital gefärbten Tieren sind sie nicht zu beobachten.

Die Adventitia der großen Gefäße, insbesondere aber die der Vasa vasorum, beherbergen viele rotgranulierte Wanderzellen. Um so interessanter scheint es mir, daß diese Zellen fast immer in der Media fehlen. Ganz ausnahmsweise dringen sie in der Aorta oder in anderen großen Gefäßen, von ernährenden Gefäßen begleitet, bis in den Mittelteil der Media vor, wo sie sich von den ungefärbten glatten Muskelfasern durch das schmale granulierte Protoplasma abheben. Die elastischen Fasern, welche bei der Vitalfärbung mit den GOLDMANNschen Farbstoffen grünlich werden, bleiben bei der Karminfärbung ungefärbt.

In den Hirnhäuten befinden sich diese Karminzellen auch vereinzelt oder gruppenweise in den Gewebsspalten. In der Hirn- und Rückenmarksubstanz treten sie im Adventitiateil der groben Gefäße nur vereinzelt auf, und zwar hauptsächlich an jenen Gefäßen, welche von den Hirnhäuten in die Hirnsubstanz tief eingedrungen sind. Die Gliazellen und die Ganglienzellen sind nach der vitalen Färbung ungekörnt. Neuerdings beobachtete GOLDMANN bei der genaueren Untersuchung des Zentralnervensystems mit seinen blauen Farbstoffen, daß die „Pyrrholzellen“ oder „Körnchenzellen“ in den Häuten des Zentralnervensystems, insbesondere in den austretenden Wurzeln und den Spinalganglien vorhanden sind. Er identifizierte sie mit den von KEY und RETZIUS beschriebenen „Häutchen- oder Plattenzellen“. Die Karminzellen entsprechen im Zentralnervensystem seinen „Pyrrholzellen“ in jeder Beziehung. Auch nach RACHMANOW nehmen die Ganglien-, Glia- und Ependymzellen keine vitale Färbung mit Trypanblau und Isaminblau an. Eine Ausnahme bilden die zelligen Elemente des Tuber cinereum, welche stets das Vorhandensein blauer Granula aufweisen; auch die Zellen des Plexus choroideus sind von Granula erfüllt. Ebenso zeigt die

Hypophyse eine ganz besondere Affinität zum vitalen Farbstoff ähnlich wie die ruhenden Wanderzellen bzw. klasmatocytenähnlichen Adventitiazellen (Pyrrholzellen), deren ständige Anwesenheit im mesodermalen Gewebe des Zentralnervensystems durch diese Färbung in Uebereinstimmung mit den Befunden GOLDMANNs sich nachweisen läßt. Außerdem enthalten auch noch die Endothelzellen der Pia stets blaue Granula.

Das zum Schluß zu betrachtende Organ ist die Lunge. Die Lungen eines Kaninchens, welches nach langdauernder Karmininjektion auf der Höhe der Farbwirkung getötet worden ist, hat bei der Autopsie eine rosarote Farbe. Mikroskopisch sieht man keine Granulastruktur, weder in den Alveolarepithelien, noch in den Deckepithelien der Bronchialschleimhaut. Bekanntlich entwickelt sich hier und da lymphadenoides Gewebe im perivaskulären und peribronchialen Teil, welches in den Maschenräumen der retikulären Zellen die Lymphocyten und auch die rot gekörnten freien Wanderzellen (Histocyten) enthält. Auch außerhalb dieses lymphoiden Gewebes kann man in den Lymphspalten des Interstitiums verschiedenartige Formen der Karminzellen beobachten. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Karminzellen auch autochthon im Lungengewebe produziert werden, obwohl dieser Vorgang keinen sehr hohen Grad erreicht hat. In den sorgfältig in Paraffin eingebetteten Schnitten der normalen Lunge fand ich nirgends eine Auswanderung der rot granulierten Zellen in das Bronchiallumen, wie es GOLDMANN nach der vitalen Pyrrholblaufärbung in den Lungen der gesunden Ratten beobachtet und abgebildet hat.

Hingegen sieht man die rot gekörnten Zellen (histiocytäre Blutzellen) in dem Lumen der Lungengefäße mit anderen Blutzellelementen vermischt. Die Zellen bleiben auch in manchen anderen Stellen der Alveolarsepta, und zwar an den Stellen, wo man mit Sicherheit die Kapillarenlumen vermuten kann, in lang ausgezogener Form stecken. Die großen karmingranulierten Zellen des zirkulierenden Blutes müssen, zum Teil wenigstens, in den engen Lungenkapillaren abgesiebt und dort zurückgehalten werden. Will man also über Verteilung, Herkunft und Genese dieser rot gekörnten Zellen genauere Auskunft haben, so wird die Aufmerksamkeit auf das Blut gelenkt.

5. Die Zellformen der serösen Flüssigkeit.

Die Transsudatprobe der aus der Peritoneal-, Pleura- und Pericardialhöhle entnommenen Flüssigkeit eines normalen Kaninchens,

welches mit intravenöser Karmineinverleibung behandelt worden ist, stellt sich makroskopisch als von rosaroter Farbe dar. Unter dem Mikroskop sieht man ziemlich reichlich einzelne, voneinander getrennte Formelemente in der Flüssigkeit. Die seröse Flüssigkeit selbst färbt sich rosa. Ein großer Teil der Zellen zeigt eine intensive Karmingranulierung, während der übrige geringere Teil derselben frei von jeglicher Granulation ist. Diese letzten, nicht granulierten Zellarten bestehen aus Lymphocyten verschiedenartiger Größe und polynukleären Leukocyten, welche auch im strömenden Blut des Kaninchens zu finden sind. Dagegen finden sich die karmingekörnten runden Zellen in recht großer Anzahl vor, so daß sie fast den Gesamtzellgehalt des Exsudates ausmachen (Fig. 1). Sie sind von verschiedenartiger Größe. Die kleinsten von ihnen übertreffen an Größe kaum die eines polynukleären Leukocyten, während die größten den Durchmesser eines polynukleären Leukocyten vielfach übertreffen. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es viele Varianten.

Die kleinen Zellformen haben gewöhnlich einen ovalen oder bohnenförmigen Kern, der mehr oder weniger exzentrisch liegt. Er besteht aus dicken Liningerüsten mit mehreren nukleolenähnlichen Chromatinpartikelchen. Vergleicht man diese Zellen mit den großen Lymphocyten, so sind die Zellen dadurch charakterisiert, daß der ovale oder bohnenförmige Kern sich heller färbt als der Kern der Lymphocyten. Das Protoplasma ist, im Gegensatz zu den nicht vital gefärbten Lymphocyten, mit den roten Körnchen angefüllt. Je größer diese Zellen sind, um so deutlicher ist die Einkerbung des Kernes geworden. Er liegt ziemlich exzentrisch, so daß der nierenförmige Kern in der Randpartie der Zelle liegt, wobei aber seine Einkerbung immer nach der Mitte des Zelleibes sieht. Die Zellen sind meistens mononukleär. Es kommen jedoch gelegentlich zwei Kerne in der großen Zelle vor. Sie haben ein gleich schön ausgebildetes Chromatingerüst. Sie können voneinander isoliert liegen, oder können mit einer schmalen Brücke der Kernsubstanz miteinander verbunden sein.

Das Protoplasma färbt sich nach den Färbungen mit UNNA-PAPPENHEIMs Methylgrünpyronin, GIEMSAs Lösung etc. basophil und zeigt oft retikuläre Struktur, während die schmale Randpartie oft mehr oder weniger homogen aussieht. Auf der einen Seite des Kernes, gewöhnlich ist es die eingebuchtete, ist das Protoplasma heller. Die deutlichen Mikrozentren liegen in der Regel paarweise in diesem Teil, bald in der Nähe des Kernes, bald in einiger Ent-

ierung. Die Basophilie des Protoplasma zeigt gewisse Schwankungen, jedoch ist sie meistens schwächer als bei den Lymphocyten. Der Rand der Zellen ist regelmäßig scharf konturiert, wobei die Zelle jedoch als Ganzes eine rundliche Form annimmt. Sie kann durch mehrere kurze pseudopodienähnliche Protoplasmaauswüchse zackig gefranst werden.

Von den Einschlüssen des Protoplasma muß ich zuerst die hellen Vakuolen hervorheben. Große und kleine Vakuolen kommen bekanntlich häufiger in der peripheren Zone der Zelle vor, als in der Mitte. An der Stelle der großen Vakuolen buchtet sich das Protoplasma in diesem entsprechenden Randteil aus. Die Anzahl und Größe derselben ändern sich je nach der Zelle. Ein Teil von ihnen besteht aus Fett oder Lipoiden, von einem anderen Teile kennt man die Zusammensetzung nicht. Zeigen die Zellen mit hellen Vakuolen keineswegs Degenerationen, so muß man vielleicht mit RENAUT, SCHOTT etc. annehmen, daß diese Vakuolisation ein Beweis für ihre sekretorische Funktion ist oder eine Ansammlung von Stoffwechselprodukten oder aufgenommener bereits verdauter Zellelemente.

Ein zweiter wichtiger Protoplasmaeinschluß sind zweifellos die Karminkörnchen. Sie verteilen sich fast gleichmäßig über den ganzen Zelleib, oder nehmen nach der Peripherie hin ab. Im allgemeinen sind sie rundlich. Außer den zahlreichen feinen Körnchen von mehr oder weniger gleicher Größe gibt es noch verschieden große rote Kügelchen. Sie treten in den mittelgroßen oder großen Typen der Zellen besonders reichlich auf. Diese großen roten Tropfen sind manchmal nur in ihrem äußeren Teile rot, während sie in ihren Mittelteilen ungefärbt erscheinen. Es sieht aus, als ob sie von einer roten Schale umschlossen wären. In seltenen Exemplaren sind diese Granulationen in rundlicher oder ovaler Form besonders dicht angehäuft. Sie gehen ohne besondere scharfe Grenze in den umgebenden Protoplasmateil über. Diese Form habe ich außer in den Transsudatzellen noch in manchen histiocytären Wanderzellen (Makrophagen) bei der Entzündung, in den freien rotgranulierten Zellen der Milz und Lymphdrüsen, auch in gewissen großen Mononukleären (Histiocyten) im Blut gesehen. Die Erscheinung kommt höchstwahrscheinlich zum Teil dadurch zustande, daß die Zellen andere karmingranulierte Zellelemente der gleichen Art, welche vermutlich schon abgeschwächt oder zugrunde gegangen sind, phagocytiert haben. Ich habe in einzelnen Fällen in den dichter karmingekörnten Partien kleine Reste des Kernes gesehen.

Im allgemeinen erscheint es also sicher, trotzdem die Gesamtzahl der roten Körnchen je nach den einzelnen Zellen variieren, daß die Karmingranula mit der Größenzunahme des Zelleibes allmählich sich vermehren und die groben roten Tröpfchen zahlreicher werden.

Die verschiedenen Stadien der Mitose sind manchmal in den isolierten Transsudatzellen zu beobachten, wie SCHOTT und WEIDENREICH ausdrücklich hervorhoben. Die Karminkörnchen fehlen nicht in diesen Zellen, wenn auch die groben Körnchen darin gewöhnlich nur sehr spärlich zu finden sind. In der Peripherie des Protoplasma sitzen zahlreiche Karmingranula, während sie in der Nähe des Kernes allmählich abnehmen. Im hellen Protoplasma kommen zwischen den einzelnen Chromosomen nur spärliche feine rote Körnchen vor oder sie fehlen schließlich hier gänzlich. Die Zellen vermehren sich somit im isolierten Zustand durch Mitose, ohne dabei die spezifische Beschaffenheit der Karmingranulierung zu verlieren, und erzeugen dadurch gleichartige vital granulierte Zellen.

Eine dritte Art von Zelleinschlüssen dieser rot gekörnten Zellen besteht aus einer ganz anderen Zellart oder deren Zerfallsprodukten. Sie verdanken ihre Entstehung der phagocytierenden Zelltätigkeit. In den Transsudatzellen eines normalen Kaninchens sehen wir nicht selten in ihrem Zelleib Leukocyten, Lymphocyten, Erythrocyten oder deren Zerfallsmassen, und bei einer Ratte noch Mastzellen. Diese Formen treten bekanntlich bei der Entzündung (Kapitel I, 6 A), und bei der Einführung feiner korpuskulärer Elemente deutlicher hervor.

Ich habe in die Peritonealhöhle (Versuch No. 13, 14) zweier Kaninchen je 2 ccm einer wässerigen Mischung fein pulverisierter chinesischer Tusche gebracht und in zwei anderen (Versuch No. 15, 16) je 1 ccm von defibriniertem Taubenblut. Den Kaninchen war zuerst intravenös Lithionkarmin injiziert worden. No. 13 und No. 15 wurden 10 Stunden, No. 14 und No. 16 24 Stunden nach den intraperitonealen Injektionen getötet. In dem Exsudate, das nach 10 Stunden gewonnen wurde, waren die Tuschepartikelchen und die Taubenblutzellen noch nicht vollständig resorbiert, während sie im 24-stündigen Exsudate schon fast vollkommen verschwunden waren, in den Exsudatproben von 10 Stunden waren zahlreiche polynukleäre Leukocyten und eine verhältnismäßig geringer Anzahl rot gekörnter Zellen. Nach 24 Stunden nimmt jedoch schon die Anzahl der polynukleären Leukocyten bedeutend ab, die rot granulierten Zellen werden jedoch zahlreicher. Die ungekörnten Lymphocyten sind immer in geringer Menge zu sehen.

In den polynukleären Leukocyten sieht man nur spärliche Tuschepartikelchen oder auch Zerfallsmassen der Taubenblutzellen. Der Zelleib

der rotgekörnten Zellen ist hingegen von großen Mengen der Tuschepartikelchen angefüllt, so daß die rote Granulation dadurch oft verdeckt wird.

Nicht nur die Zerfallsmassen der Taubenerythrocyten, sondern auch noch die Zellen als Ganzes wurden von diesen granulierten Zellen phagocytiert. Die Zellen sind deswegen als energische Phagocyten und zwar als Makrophagen im METSCHNIKOFFschen Sinne anzusehen.

Im Netzgewebe der mit Tusche behandelten Kaninchen findet man sehr spärliche schwarze Partikelchen in den Deckzellen, dagegen rotgranulierte Wanderzellen (Klasmatocyten) in den „tâches laiteuses" voll von schwarzen Rußpartikelchen. Einige schwarze Körner liegen extracellular in den Gewebsspalten, ganz vereinzelt auch in den Fibroblasten. Das perivaskuläre Gewebe ist von polynukleären Leukocyten infiltriert, welche allerdings in 24 Stunden alten Präparaten vielfach degenerativ zerfallen sind. Die Lymphocyten und Plasmazellen, welche nach der vitalen Färbung von der Karmingranulierung verschont blieben, enthalten nie Tuschepartikelchen.

Die Taubenerythrocyten und deren Zerfallsprodukte werden vielfach von den Klasmatocyten der tâches laiteuses aufgenommen. In den Deckzellen sowie den Fibroblasten sind hingegen geringe Mengen der feinen Zerfallsmassen zu sehen; die Erythrocyten als Ganzes werden nicht von ihnen phagocytiert.

Die karmingranulierten Zellen in der serösen Flüssigkeit entsprechen in ihrer morphologischen Struktur den sogenannten „mononukleären Makrophagen" vieler Autoren. Sie zeigen in hohem Grade ihre phagocytäre Fähigkeit für andere Zellelemente oder kleine korpuskuläre Partikelchen. Wie JOLLY, MAXIMOW, SCHOTT etc. schrieben, vermehren sie sich im Transsudate durch Mitosen, und zwar als isolierte Zellen.

Die vital granulierten amöboiden Zellen (Klasmatocyten) der tâches laiteuses sind jedenfalls in allen Beziehungen mit den mononukleären Makrophagen der serösen Höhlen identisch.

Ich will hier eine Zusammenfassung der einschlägigen Literaturen über die Herkunft und Genese dieser mononukleären Makrophagen nicht bringen und erinnere an die Arbeiten von ROSE, SCHOTT, MARCHAND und WEIDENREICH etc. Das seröse Gewebe, namentlich die „tâches laiteuses", sind auch nach Ansicht dieser Autoren die Bildungsstätte dieser mononukleären Makrophagen, welche durch ihre amöboide Bewegung aus dem serösen Gewebe in die serösen Höhlen heraus gewandert sind. Tatsächlich trifft man gelegentlich bei der Entzündung des serösen Gewebes folgendes Bild: die mononukleären Wanderzellen liegen dicht unter den Deckzellen und haben einen Teil des Zelleibes durch die Lücken der Deckzellen in die seröse Höhle vorgestülpt. Dementsprechend

vermögen die „tâches laiteuses“ außer den karmingekörnten Makrophagen auch typische nicht vital granulierte Lymphocyten zu liefern, wenn auch die Produktion der letzteren bei erwachsenen Kaninchen weit geringer ist. Tatsächlich ist die Prozentzahl der einzelnen Zellelemente der normalen Transsudatprobe mit derjenigen von Blut und Lymphe ganz verschieden, wie es RANVIER, JOLLY, KANTHACK und HARDY, WALLGREN, BEATTIE, MAXIMOW, RENAUT und DUBREIL, STÄUBLI, WEIDENREICH, SCHOTT etc. nachwiesen. Beim Kaninchen machen die mononukleären Makrophagen fast ausschließlich die ganzen Zellelemente des Transsudates aus und es treten granulafreie Zellen (Lymphocyten, eosinophile Leukocyten etc.) in äußerst spärlicher Menge auf. Bei der Ratte kommen die eosinophilen Leukocyten und die Mastzellen im Transsudat etwas häufiger vor, wie es von KANTHACK und HARDY, MAXIMOW beobachtet wurde. Alle diese Beobachtungen und die von mir vorgebrachten Tatsachen zeigen uns, daß schon unter normalen Verhältnissen die mononukleären Makrophagen in der Mehrzahl autochthon im Gewebe gebildet werden und in das physiologische Transsudat übergehen. Neuerdings fand PAPPENHEIM nach der intraperitonealen Karmineinspritzung eine lebhafte Karmingranulierung in den monocytoiden Exsudatzellen, welche auch nach ihm histiogener Abkunft sind. Seine Angaben bestätigen im wesentlichen meine Behauptungen.

Ein Beweis der etwaigen Umwandlung von Deckzellen zu Makrophagen ist mittels der Transsudatprobe des normalen Tieres sehr schwer zu erbringen. Die runden Makrophagen, welche zum größten Teile die Formelemente des Transsudates ausmachen, scheinen mir nur Abkömmlinge der Klasmatocyten zu sein. Nur sehr selten sind Zellen mit einem großen blaß gefärbten Kerne anzutreffen, welche anscheinend aus Deckzellen hervorgegangen sind. Spärliche feine Karminkörnchen sind in dem schwach basophil gefärbten Protoplasma zerstreut. Man sieht auch im Transsudat Kerne von gleichartiger Beschaffenheit; sie können von Plasmaresten umsäumt sein.

Im Abkratzpräparate der serösen Fläche beobachtet man aber ziemlich große Differenzen zwischen den Deckzellen und gewöhnlichen mononukleären Makrophagen (Klasmatocyten). Der größere heller gefärbte Kern und die feine vereinzelte Karmingranulation der Deckzellen (Fig. 1. A) stehen mit dem Verhalten der Klasmatocyten in deutlichem Kontrast. Die losgelösten Deckzellen des serösen Gewebes scheinen mir daher früher oder später zugrunde

zu gehen, ohne daß sie sich dabei in Makrophagen klasmatocytären Ursprungs umwandelten. Diese Frage will ich im nächsten Kapitel noch einmal besprechen.

Zusammenfassung über die Bindegewebsbefunde.

In der Mehrzahl der Fibroblasten tritt die granuläre Karminspeicherung nach der intravenösen Karmineinspritzung am lebenden Tiere hervor und nach längerer Dauer der Färbung wird sie deutlicher und zahlreicher, trotzdem ein Teil der Zellen ungefärbt bleibt. Diese Granula kommen bei der lokalen Injektion durch Einwirkung von konzentrierter Farbstofflösung in allen Fibroblasten der betreffenden Stelle deutlicher zutage, trotzdem ihre Gesamtzahl innerhalb einer Zelle gewissen Schwankungen unterliegt, die sich nach der Zellart richtet.

Eine auffallend starke, fast elektive Karminspeicherung in Gestalt zahlreicher runder Körner zeigen bestimmte Zellarten, nämlich die Klasmatocyten RANVIERs, (ruhenden Wanderzellen MAXIMOWs, rhagiocrinen Bindegewebszellen RENAUTS, Adventitiazellen MARCHANDs, die GOLDMANNschen Pyrrholzellen). Sie sind ein präformierter Bestandteil, welcher im Bindegewebe des ganzen Körpers regelmäßig verteilt ist und im serösen Gewebe zahlreicher aufzufinden ist.

Diese Karminkörnchen der Fibroblasten und der Klasmatocyten stimmen in Form und Gestalt mit denjenigen überein, welche GOLDMANN, SCHULEMANN und TSCHASCHIN bei der Vitalfärbung mit den blauen Farbstoffen beobachteten. Während die vital gefärbten Chondriosomen der Fibroblasten neben den rundlichen Formen auch stäbchenförmige oder längliche Gestalt haben, sieht man in den Klasmatocyten zahlreiche körnige Chondriosomen und außerdem in wechselnder, bisweilen sehr großer Anzahl, grobe runde Farbstoffkügelchen, welche TSCHASCHIN als Sekretkörner der Zellen bezeichnete. Diese Unterschiede der Chondriosomen in den beiden Zellarten sind aber manchmal sehr schwer auseinanderzuhalten, weil die runden Karminkörner in manchen Fibroblasten verhältnismäßig zahlreicher und in manchen Klasmatocyten spärlicher als gewöhnlich auftreten. Diese Erscheinung kommt häufig im Netz zur Beobachtung, wo die Klasmatcoyten im ruhenden Zustand die Beschaffenheit platter, spindelförmiger Bindegewebszellen haben. Davon abgesehen, sind die Unterschiede zwischen den Fibroblasten und Klasmatocyten bei der Vitalfärbung mit großer Deutlichkeit zu demonstrieren.

Die anderen Wanderzellen des normalen Bindegewebes, die Lymphocyten, Plasmazellen, Mastzellen und polynukleären Leukocyten haben keine Karminkörnchen in ihrem Protoplasma. Die bisher allgemein angenommene Anschauung, daß Lymphocyten sich zu Klasmatocyten umwandeln und die Klasmatocyten wieder Lymphocyten liefern können, darf nach der Untersuchung der Vitalfärbung nicht so ohne weiteres anerkannt werden, weil die lymphocytären Elemente den Klasmatocyten gegenüber keine vitale Körnelung aufweisen.

Die großen mononukleären Makrophagen im Transsudat der serösen Höhlen sind Abkömmlinge der Klasmatocyten, welche im serösen Gewebe, insbesondere in den „tâches laiteuses“ autochthon produziert werden. Die Beteiligung der Fibroblasten und Serosadeckzellen bei der Bildung dieser Exsudatzellen werde ich in den späteren Kapiteln erörtern; jedenfalls ist sie sehr gering.

Die granuläre Karminspeicherung kommt in spärlicher Anzahl in Form feiner runder Körnchen nach wiederholten Karmineinspritzungen in manchen Endothelzellen der allgemeinen Blut- und Lymphgefäße vor, ausgenommen sind die spezifischen Endothelien der Milz, der Leber, des Knochenmarkes, der Nebenniere, und der Lymphdrüse. Die Endothelzellen (Deckzellen) der serösen Höhle haben auch feine runde Körnchen, jedoch eine etwas intensivere als die der gemeinen Gefäßendothelien.

Die vielumstrittenen Fragen über die Beziehungen der verschiedenen mononukleären Zellen (Lymphocyten, große Mononukleären, Plasmazellen, Klasmatocyten) zueinander können erst durch weitere Erforschung der Verhältnisse im entzündeten Gewebe des vital gefärbten Tieres geklärt werden.

IV. Blut und Lymphe.

Untersuchungsmaterial.

Zur Beobachtung der karminspeichernden Blutzellen sind Schnitte der Leber und Milz am besten geeignet. Um die postmortale Einführung karminbeladener histiocytärer Elemente zu verhüten und die Verteilung dieser rotgekörnten Zellen im Kreislaufe genauer studieren zu können, habe ich bei zwei Kaninchen einzelne Gefäßabschnitte unterbunden (Versuch 17 und 18).

Die Tiere von 2100 und 2000 g Körpergewicht bekamen zuerst während 7 Tagen regelmäßig alltäglich 5 ccm Lithionkarminlösung in die Ohrvenen injiziert. Sie wurden am 9. Tage vorsichtig durch Chloroformnarkose getötet und alsdann wurden sofort Bauch- und Brusthöhle geöffnet. Verschiedene Gefäßabschnitte wurden dann möglichst schnell mit Klemmen in der folgenden Reihenfolge abgesperrt und nachher mit Seiden-

fäden unterbunden: Vena cava inf. und Aorta dicht oberhalb des Zwerchfelles, Arteria und Vena lienalis, Vena portae, Vena cava inferior in der Höhe der Mündung der rechtsseitigen Vena renalis, Arcus aortae, Vena und Arteria pulmonalis, Vena und Arteria iliaca communis. Die ganzen Tierkörper wurden in 10-proz. Formalinlösung während 2 Tagen fixiert und nach vollständiger Auswaschung im fließenden Wasser in 30-proz. Alkohol und dann in 95-proz. Alkohol gebracht. Ich habe noch mehrere Kaninchen in derselben Weise behandelt. Die Färbung ist aber bei ihnen dadurch mißlungen, daß zahlreiche Formalinniederschläge die Blutelemente bedeckten. Alkohol oder Formolalkohol ist zur Fixierung nicht geeignet, da die Fixierungsflüssigkeit dabei äußerst langsam bis in die Tiefe der Organe dringt.

Nach der Härtung in 95-proz. Alkohol, d. h. nach der vollständigen Gerinnung des Blutplasma, wurden Gewebsstücke der verschiedenen Gefäßabschnitte herausgeschnitten und in Paraffin eingebettet. Außer diesen Versuchstieren habe ich zur Kontrolle bei 2 gesunden Kaninchen in der gleichen Weise die verschiedenen Gefäßabschnitte unterbunden. Mehrere andere Kaninchen bekamen außerdem 2—6 mal täglich regelmäßig eine intravenöse Injektion von Lithionkarmin; die Tiere wurden in verschiedenen Zeiträumen getötet. Die erwähnten Gefäße wurden herausgeschnitten, um die Blutveränderung bei der Karmininjektion kennen zu lernen.

1. Die Morphologie der Histiocyten im Blut.

Wie ich gelegentlich schon erwähnt habe, kommt nach der vitalen Karminfärbung im sonst normalen tierischen Organismus eine Zellart vor, die durch Karmingranulierung charakterisiert wird. Diese Zellen zeigen eine eigentümliche Verteilung im zirkulierenden Blut. Es sind Abkömmlinge von bestimmten Gewebszellen und haben die gleiche morphologische Beschaffenheit. Von vornherein möchte ich erwähnen, daß diese eigentümlichen Zellen keine vorübergehende Funktionsphase darstellen, sondern daß es sich um Zellen von ganz bestimmter Herkunft handelt. Ich nenne nach dem Vorschlag von Professor ASCHOFF diese Zellen histiocytäre Blutzellen oder kurz „Histiocyten", welche sowohl die Histioleukocyten wie die Endothelioleukocyten umfassen, da sie immer von bestimmten seßhaften Mesenchymzellen abstammen und dann in das Blut eintreten. Sie sind als eine dritte Art von weißen Blutkörperchen zu betrachten, über deren Zahl und Bedeutung, Herkunft und Schicksal, sowie Verteilung im Blute nur wenig bekannt ist.

Diese Zellen sind die größten Elemente des Blutes. Die größte Form derselben (in den Milz- und Lebervenen) ist in ihrem Durchmesser 2—3mal größer als die gewöhnlichen polynukleären Leukocyten. Die Größe der Zellen ist jedoch recht variabel; die kleinsten sind gleichgroß mit den gewöhnlichen polynukleären. In der Mehrzahl jedoch sind die Zellen größer als die gewöhnlichen polynukleären Leukocyten; ihrer Form nach sind sie gewöhnlich

rundlich; der periphere Rand des Protoplasmas ist glatt (Fig. 2). Im Gefäßlumen der Schnittpräparate sieht man an ihnen an mehreren Stellen ganz kurze stumpfe Fortsätze; demnach haben die Zellen ein gezacktes, gefranstes Aussehen, wie man es bei den Makrophagen des serösen Transsudates beobachtet hat. Der Kern liegt in der Regel nicht in der Mitte der Zellen, sondern mehr oder weniger exzentrisch. Er ist oval, vor allem ist die nach dem Zentrum der Zelle zugekehrte Seite abgeplattet. Oft findet man auch eingebuchtete Formen, so daß der Kern Bohnen- oder Nierenform hat. Die Vertiefung des Kernes ist dann immer dem Zentrum der Zelle zugekehrt. Der Kontur des Kernes ist gewöhnlich glatt, sieht jedoch manchmal in den fixierten Präparaten etwas zackig aus. Dieser Kern färbt sich immer heller als der der Lymphocyten. Er besteht aus den nukleolähnlichen Chromatinpartikelchen und dem sie verbindenden ziemlich dicken Chromatinnetz. Der Kern variiert in seiner Größe genau so wie die Zelle. Die kleinen Zellformen besitzen einen kleinen, in der Mehrzahl ovalen oder bohnenförmigen Kern, welcher von einem verhältnismäßig spärlichen Protoplasma umgeben ist. Der Kern der mittelgroßen oder großen Zellen ist natürlich größer als derjenige der kleinen Zellen und zeichnet sich durch deutliche exzentrische Stellung und nieren- oder hufeisenförmige Gestalt aus. Auch ist er von einer reichlichen Menge des Protoplasma umsäumt. Das Protoplasma ist gewöhnlich schwach basophil und färbt sich in der Nähe der Kerne oft heller. Es zeigt manchmal deutlich retikuläre Struktur. In seinen Randpartien sieht man einige helle Vakuolen.

Das Zellprotoplasma ist nach wiederholten Karmineinverleibungen mit Lithionkarminlösung dicht mit roten Körnchen angefüllt. Diese Körnchen, zumeist ebenso klein wie die eosinophilen Granula der Kaninchenleukocyten, sind rundlich und verteilen sich gewöhnlich über das ganze Zellprotoplasma. Man beobachtet ferner eine mehr oder weniger große Zahl großer tropfenartiger Körper. Sie sind mit den kleinen vermischt und zeigen außerdem mannigfache Größenvariationen. Bei diesen großen Körnern ist bisweilen nur die Peripherie rot, während das Zentrum ungefärbt bleibt. Eine ungleichmäßige Verteilung der Körnchen kommt oft dadurch zustande, daß sie in der Umgebung des Kernes dicht angehäuft sind und gegen den Rand hin allmählich lockerer werden. Eine zweite Möglichkeit ist die, daß die Körner an einer zirkumskripten Stelle besonders dicht angehäuft sind und ganz allmählich gegen das nächstumgebende Protoplasma zu abnehmen, ohne daß dabei eine

scharfe Begrenzung nachweisbar ist. In Form und Gestalt sowie in der Beschaffenheit ihrer Granulation stimmen die Bluthistiocyten mit denen der serösen Höhlen überein.

In den Zellen der Milz- und Portalvenen sieht man gelegentlich neben diesen roten Körnern noch andere wichtige Zelleinschlüsse. Es sind runde, gelblich-braune Pigmentschollen (Fig. 2. A), welche mit den roten Körnern vermischt sind. Es scheint mir zweifellos, daß die Entstehung dieser Pigmentschollen einer Phagocytose roter Blutzellen, d. h. deren Farbstoff zu verdanken ist, da man in diesen Zellen bisweilen Reste von Erythrocyten finden kann. Untersucht man nun die Kontrollpräparate, welche in gleichartiger Weise in Formol- oder MÜLLER-Formollösung fixiert, aber nicht intra vitam gefärbt worden sind, so kann man die Histiocyten im großen und ganzen durch Gestalt, Größe und Tingierbarkeit des Kernes und durch die reichliche Menge von schwach basophilem Protoplasma von den Lymphocyten abtrennen, wenn auch die kleinen Histiocyten mit einem ovalen Kern ohne Vitalfärbung von anderen granulierten mononukleären Zellen (großen Lymphocyten) bisweilen schwer zu unterscheiden sind. Das schwach basophile Protoplasma retikulärer Struktur der Histiocyten (PAPPENHEIMS Spongioplasma) färbt sich bei der Tracidfärbung rosa, bei der JENNER- oder GIEMSA-Färbung blau. Bei geeigneter Färbung der Histiocyten treten oft mehrere rote Körner auf, wie es von PAPPENHEIM, HERZ, NAEGELI, WEIDENREICH, JAGIČ, GRAWITZ u. a. in den großen Mononukleären und TÜRKs Uebergangsformen beobachtet wurde.

Im großen und ganzen stimmen die Histiocyten in vielen Beziehungen mit den „großen Mononukleären" und „Uebergangsformen" von EHRLICH überein. Nach TÜRK sind die großen Mononukleären die größten Zellelemente des menschlichen Blutes. Die Umrisse des großen ausgesprochen chromatinarmen Kernes sind durchaus nicht regelmäßig, sondern er scheint abgeplattet oder gebuchtet zu sein. Kernkörperchen sind nie oder sehr selten nachweisbar. Auch sind die großen Mononukleären durch einen breiten, wechselnd großen, schwach basophilen und ungranulierten Protoplasmasaum charakterisiert; auch die „Uebergangsformen" und die „mononukleären Leukocyten" kann TÜRK voneinander nicht trennen, und eben diese Zellen sollen sich im zirkulierenden Blut in gelapptkernige Leukocyten verwandeln. Nach PAPPENHEIM zeichnet sich der Kern letztgenannter Zellen durch geringe Färbbarkeit aus. Er ändert seine Form, ist aber meist zwerchsack-, bohnen- oder nierenförmig, infolge seiner lockeren Gerüststruktur ist er weniger scharf

begrenzt, als der chromatinreiche Kern der Lymphocyten. Oft liegt der Kern exzentrisch, während das basophile Protoplasma am entgegengesetzten Pol besonders mächtig und voluminös erscheint. SCHLEIP und GRAWITZ machten keinen Unterschied zwischen den großen Mononukleären und Uebergangsformen. Der chromatinarme Kern zeigt Uebergänge von der rundlichen Form mit beginnender Einbuchtung bis zu der nieren- und hufeisenförmigen Form. Nach NAEGELI zeigen auch die rundlich ovalen Kerne der großen Mononukleären fast stets eine oder mehrere leichte Einbuchtungen, die durch alle erkennbaren Zwischenstufen zu den plump gelappten hufeisenförmigen oder mehrfach gelappten Kernfiguren der Uebergangsformen führen. Der Kern erscheint bei allen Fixationen und Färbungen blaß und chromatinarm. Nukleolen sind im Kern bei der gewöhnlichen Färbung nie oder nur ganz undeutlich sichtbar. Das Protoplasma zeigt bei Methylenblau- oder Hämatoxylinfärbungen ein demjenigen der Lymphocyten ähnliches basophiles Netzwerk. WEIDENREICH erwähnte bei diesen Zellformen die gleichen morphologischen Besonderheiten in bezug auf Größe und Form des Kernes und das Verhalten des Protoplasma. Er vermochte jedoch die Angabe nicht zu bestätigen, daß der Kern der großen Formen besonders chromatinarm sei und sich daher stets blau färbe.

Ich möchte hier auf die vielumstrittene Frage der sogenannten Azurgranula nicht näher eingehen, welche nach geeigneter Färbung mit der GIEMSA- oder JENNERs Lösung als rote Körner auftreten. Ob diese Körner mit den Karmingranula in bestimmter Beziehung stehen, und ob die Azurkörner ohne Ausnahme in sämtlichen Mononukleären und Uebergangsformen zu finden sind, wie NAEGELI neuerdings ausdrücklich hervorhebt und ob sie auch in den Lymphocyten vorkommen können, vermag ich nicht zu entscheiden. Es genügt mir hier nachzuweisen, daß Blutelemente, welche bis jetzt unter dem Namen der „großen Mononukleären“ oder „Uebergangsformen“ geführt wurden, intravitalfärbbare Granula aufweisen. Ich rechne diese infolgedessen zu den histiocytären Blutzellen.

Eine weitere Frage ist die, ob die Histiocyten alle Zellformen der großen Mononukleären und der Uebergangsformen in sich schließen. Auch wenn die Versuchstiere zu oft wiederholten Malen Lithionkarmin in die Ohrvenen injiziert bekamen, fanden sich im Blut außer den Histiocyten immer noch ungekörnte einkernige weiße Blutkörperchen. Zum großen Teil handelt es sich um kleine

und große Lymphocyten. Der Kern der großen Lymphocyten ist größer, sein Chromatinnetz ist lockerer aufgebaut, infolgedessen ist er heller gefärbt als bei den kleinen Lymphocyten. Er ist rundlich, oval und zeigt gelegentlich eine rudimentäre Einbuchtung, wie man des öfteren in den Follikelzellen der Milz und der Lymphdrüsensehen kann. Außerdem gibt es selbst nach wiederholten Karmininjektionen in den Portal- und Lebervenen etc., wo zahlreiche Histiocyten auftreten, buchtkernige lymphoide Zellen ohne Karmingranula, freilich in weit geringerer Anzahl als die Histiocyten. Diese ungranulierten Lymphocyten mit eingebuchtetem Kerne fehlen auch im Blute der Aorta nicht. Ihr Kern ist bohnenförmig und liegt exzentrisch. Das Protoplasma tingiert basophil. Die Zellen sind gleichgroß oder etwas größer als die der Lymphocyten und die der kleinen Histiocyten. Ein Uebergang von der großen Form der Lymphocyten zu diesen ungekörnten Zellen scheint mir möglich. Nach Form und Struktur müssen diese Zellen ebenfalls zu den „großen Mononukleären“ und den „Uebergangsformen“ gehören. Die letztgenannten Formen der Blutzellen zerfallen somit nach der vitalen Karminspeicherung in zwei Zellgruppen, nämlich die granulierten Histiocyten und die nicht-granulierten buchtkernigen Zellen.

Ich habe die Oxydasereaktion an vielen Gewebsschnitte mit und ohne Vitalfärbung angestellt. In Leber, Milz, Lymphdrüse und Knochenmark verhalten sich sowohl die wandernden, wie die noch seßhaften Mutterzellen der Bluthistiocyten der Oxydasereaktion gegenüber negativ. Das Gleiche gilt auch für die Histiocyten vital gefärbter Präparate der Milz- und Portalvenen. Auch die histiocytären Makrophagen und histiocytären Riesenzellen in den Entzündungsherden bleiben von dieser Reaktion verschont. Natürlich habe ich in diesen histiocytären Zellelementen bisweilen grobe rundliche blaue Granula gesehen. Doch bei der Unregelmäßigkeit dieser blauen Körner in bezug auf Größe, Verteilung im Zelleib, bei ihrem inkonstanten Auftreten etc. wird es sich nicht um echte Oxydasegranula handeln, sondern um andere Zelleinschlüsse, z. B. Fett. Die Anschauung von NAEGELI, daß die großen Mononukleären und Uebergangsformen sich bei der Oxydasereaktion positiv verhalten und darum zur Zellkategorie der myeloischen Reihe gehören, vermag ich wenigstens für die Histiocyten des Kaninchens nicht zu bestätigen. Ob sich jedoch alle ungranulierten lymphoide Blutzellen mit eingebuchtetem Kern der Oxydasereaktion gegenüber negativ verhalten, das kann ich jetzt noch nicht sicher entscheiden.

Ich möchte hier die Ergebnisse der Arbeiten von BOUFFARD, GOLDMANN, SCHULEMANN, PAPPENHEIM und NAKANO, TSCHASCHIN, RIBBERT, SCHLECHT und PARI über die Vitalfärbung des Blutes kurz berücksichtigen. GOLDMANN sah nach seiner ersten Mitteilung vereinzelt gefärbte Körnchen nach wiederholten Injektionen von Trypanblau, wie auch nach solchen von Neutralrot, in den großen mononukleären Lymphocyten und bisweilen auch in polynukleären Leukocyten. Die ganze Anordnung und Beschaffenheit dieser blauen bzw. roten Körnchen war eine derartige, daß man nach ihm an pathologische Bilder, nicht aber an eine vitale Färbung denken mußte. Er kam, ebenso wie BOUFFARD, soweit es die zelligen Elemente des Blutes betrifft, zu keinen neuen Trennungen. SCHULEMANN machte bei seiner Untersuchung die Beobachtung, daß sich bei einem Kaninchen während der Färbungszeit mit Trypanblau in den Blutausstrichen blaugekörnte Zellen vorfanden, allerdings in verschiedener Menge. Die Zellen machten ihm den Eindruck von großen Lymphocyten. PAPPENHEIM und NAKANO beobachteten keine farbstoffbeladenen Blutzellen bei der Vitalfärbung mit GOLDMANNS Farbstoffen. Jedenfalls lassen aber die Beobachtungen SCHULEMANNS vermuten, daß auch bei den Pyrrholtieren ähnliche, bis jetzt aber noch nicht genauer geschilderte Befunde zu erwarten sind, wie bei den Karmintieren. Ich habe deswegen einem Kaninchen während 7 Tagen je 7 ccm 1-proz. Trypanblaulösung intravenös injiziert und gefunden, daß auch hier eine unregelmäßige Verteilung von Histiocyten in den Gefäßen der Milz, der Leber und des Knochenmarkes zustande kommt. In morphologischer Beziehung sind diese Zellen mit den Karminzellen des Blutes identisch.

Auf das Vorkommen karminspeichernder Blutzellen beim Frosch hat überdies schon A. SCHMIDT aufmerksam gemacht. Auch stimmen damit die Angaben RENAUTS über das Vorkommen neutralrotgefärbter Zellen in der Lymphe des Ductus thoracicus überein. Dagegen konnte RENAUT diese Zellen im zirkulierenden Blute nicht finden. PARI beobachtete karmingemästete Leukocyten im Blut eines Kaninchens nach der Choledochusunterbindung. In Herzblutpräparaten sah er feine Karminkörnchen enthaltende polynukleäre Leukocyten; außerdem war Karmin in Form von Körnchen von verschiedener Größe in großen Lymphocyten, in den Mononukleären und in den Uebergangsformen enthalten; dagegen fand sich kein Farbstoff in den gewöhnlichen Lymphocyten. SUZUKI fand auch bei seinen Untersuchungen bisweilen rotgranulierte Leukocyten, welche in den Kapillarschlingen der Glomeruli stecken blieben. Diese Karmingranulierung in den Leukocyten findet sich vor allem dann, wenn körnige Niederschläge in den Karminlösungen eingetreten sind und beruhen daher auf direkter Phagocytose (KUSAMA).

2. Die Bildung der Bluthistiocyten und Verteilung derselben im tierischen Organismus.

Die Genese und Bedeutung der „großen Mononukleären“ und „Uebergangsformen“ ist bis jetzt von vielen Autoren lebhaft diskutiert worden. Einige haben beide Zellarten unter die Lymphocyten im weiteren Sinne

eingereiht. Sie leiteten die „großen Mononukleären“ wie die „Uebergangsformen“ von den kleinen Lymphocyten ab (Maximow, Weidenreich, Benda, Ferrata). Andere hingegen beobachteten nahe Beziehungen zwischen den großen Mononukleären und den Adventitiazellen (Lymphoidzellen), doch sollten diese Zellen wenigstens zum Teil mit den Lymphocyten vereinigt werden (Marchand, Sternberg, Helly etc.) (siehe Genaueres in Naegelis, Weidenreichs und Pappenheims Monographien und Kapitel C. I.). Kurz gefaßt: es besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den Lymphocyten im engeren Sinne, den Adventitiazellen Marchands (ruhenden Wanderzellen Maximows), den Makrophagen des serösen Exsudates und den in den Entzündungsherden auftretenden Makrophagen, wenn auch die Autoren in bezug auf Einzelheiten in ihren Anschauungen mehr oder weniger voneinander abweichen. Die „großen Mononukleären“ und „Uebergangsformen“ werden demnach von den Unitariern als Lymphocyten oder Lymphoidzellen betrachtet.

Eine andere Ansicht vertreten Ziegler, Naegeli u. a. Naegeli bringt die „großen Mononukleären“ und „Uebergangsformen“ in einen direkten Zusammenhang zu den myeloischen Zellformen von denen sie sich überhaupt nicht scharf unterscheiden lassen. Alle „großen Mononukleären“ und „Uebergangsformen“ sind nach ihm eine mehr oder wenige selbständige reife, nicht eine indifferente Zellart des normalen Blutes. Für die myeloische Natur sprechen nach Naegeli vor allem die Kernstruktur und Kernkonfiguration, dann die Indophenolsynthese, die Peroxydasereaktion und schließlich die Art der Granula bei der Giemsaschen Färbung, die in Anordnung und Menge völlig den neutrophilen gleichen.

Pappenheim reihte die „großen Mononukleären“ und „Uebergangsformen“ unter die „Monocyten“ ein. Die Monocyten stehen nach ihm als eigene dritte Zellart zwischen Lymphocyten und Leukocyten, jedoch nicht im Sinne des Unitarismus, daß nämlich im Normalblut die kleinen Blutlymphocyten über die Form der Uebergangsmonocyten sich zu polynukleären Leukocyten wandeln. Vielmehr stehen sie morphologisch als unreife große Makrozellform zwischen unreifen Makrolymphocyten und Makromyeloblasten (Leukoblasten), ähnlich wie die Milzpulpa zwischen Lymphadenoidgewebe und Myeloidgewebe steht. Im dritten Supplementheft seines hämatologischen Atlas (Seite 232) sagt Pappenheim: „Wir haben nun den Begriff der Ehrlichschen großen Mononukleären (den Inbegriff der mononukleären Leukocyten und Uebergangsformen) auf Grund unserer modernen panoptischen Färbung als bloßen morphologischen Sammelbegriff erkannt, der zellartlich aufzulösen und auf verschiedene lymphoide Zellarten verschiedener Natur und Herkunft, deren Altersformen diese Type sind, zu verteilen ist. Alle großen lymphoiden Zellarten, speziell die spezifischen großen Lymphocyten, leukoblastischen Lymphomyelocyten, und die zwischen beiden als Zwischenform unbestimmten labilen Charakters dazwischen stehenden Splenocyten haben monocytoide Altersformen. Es sind also von diesen Monocyten im weiteren Sinne die eigentlichen Monocyten s. str. des Normalblutes als Untergruppe zu unterscheiden.“

Was die oben genauer beschriebenen Histiocyten, welche als eine Untergruppe der Mononukleären im Blute auftreten können, an-

betrifft, entstehen dieselben nach meinen histologischen Untersuchungen durch Abrundung und Loslösung von eigentümlichen fixen Mesenchymzellen, welche beim normalen Kaninchen von vornherein mehr oder weniger ausgesprochene Karmingranulierung zeigen und im „fixen" wie im „freien" Zustand, d. h. als seßhafte Zellen wie als isolierte Histiocyten, Makrophagen sind. Demnach gehören folgende Organe zu den Bluthistiocyten, oder kurz gesagt, Histiocytenbildnern:

1) Die Milz. In der Milz entstehen die Histiocyten hauptsächlich durch Loslösung und Abrundung von Retikulumzellen der roten Pulpa, ebenso auch von Deckzellen der Venensinus. Die Retikulumzellen der MALPIGHIschen Körperchen (Follikel) produzieren gleichfalls Histiocyten, spielen jedoch eine untergeordnete Rolle. Die mononukleären Makrophagen der Milz sind mit den Histiocyten identisch. Der alte Name „Splenocyten" von EHRLICH und TÜRK hat wieder eine gewisse Berechtigung erhalten dadurch, daß sie eigentümliche Abkömmlinge von den Pulpazellen sind, jedoch keine Uebergangsformen zu myeloischen Leukocyten. Die Angabe von MEYER und HEINEKE, TÜRK, SCHRIDDE u. a., welche die Pulpazellen als besondere große Mononukleäre betrachteten, ist jetzt durch die Vitalfärbung bestätigt worden.

Wenn man nun die Schnitte der Arteria und Vena lienalis von wiederholt mit Karmin injizierten Tieren (Versuch No. 17 und 18) untersucht, kann man alsbald bemerken, daß die Histiocyten im venösen Blut auffallend zahlreich sind, während sie in der Arteria lienalis, wie auch in den Arterien verschiedener Körperteile nur in spärlicher Anzahl vorkommen. In allen morphologischen Eigenschaften sind die Bluthistiocyten mit den Histiocyten aus der roten Pulpa, sowie den Venensinus der Milz identisch. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Histiocyten, welche in der Milz gebildet worden sind, in das venöse Blut übergehen. Auch bei den nicht vital gefärbten Kaninchen sieht man ebenfalls einkernige Lymphocyten, welche in allen Beziehungen der Zellstruktur den Histiocyten entsprechen, im strömenden venösen Blut der Milz, jedoch weit spärlicher wie Karminzellen bei vital gefärbten Tieren. Die Histiocytenproduktion wurde demnach durch Karmineinverleibungen gefördert.

Diese Ergebnisse stehen in gewissem Widerspruch zu den Angaben von PAPPENHEIM und FUKUSHI, daß die Milz einen Teil der zugeführten Monocyten zu besonderer Verwendung filtriert und zurückhält und nur die zugeführten Polynukleären passieren läßt. Als gewichtigen Grund

ihrer Behauptung haben die beiden Autoren die Prozentzahl der Leukocyten in den Arterien und Venen angegeben. Nach ihnen waren im arteriellen Blut 72,5 Proz. Polynukleäre, 7,5 Proz. Monocyten, 20 Proz. kleine Lymphocyten; bzw. im venösen Blut 74,1 Proz. Polynukleäre, 5,1 Proz. Monocyten, 20,8 Proz. Lymphocyten. So werden nach PAPPENHEIM und FUKUSHI durch die Venen etwas mehr Polynukleäre ausgeführt als von den Arterien zugeführt werden, dagegen werden von den Arterien mehr Mononukleäre zugeführt als von den Venen ausgeführt werden; das Verhältnis der Lymphocyten bleibt aber konstant. Nach beiden Autoren ist somit der Milz auf keinen Fall eine besondere monocytoplastische Tätigkeit zuzusprechen. Dieser Ausspruch geht aber zu weit, da ja die absolute Vermehrung der weißen Blutkörperchen und damit auch der Monocyten im Milzvenenblut unangetastet bleibt. Nach WEIDENREICH enthält das Venenblut der Milz 70mal soviel Leukocyten, als das Blut der Arteria lienalis, nach LÖWIT das 30—80-fache. SCHWENKENBECHER und SIEGEL berichten über ähnliche Resultate. Auf den ersten Blick sieht man sehr leicht, daß das venöse Blut der Milz im Vergleich zu der Anzahl der Erythrocyten viel mehr Leukocyten enthält, wie das arterielle.

Will man PAPPENHEIMS und FUKUSHIS Behauptung betreffs der relativen Anzahl der Blutelemente als zu Recht bestehend anerkennen, so muß man einfach sagen, daß im venösen Milzblut alle Zellformen der Blutleukocyten gleichmäßig vermehrt sind gegenüber dem arteriellen Blut.

2) Ein weiterer wichtiger Entstehungsort der Histiocyten sind die KUPFFERschen Sternzellen der Leber. Bei den karmininjizierten Tieren sieht man zahlreiche Histiocyten in den Lebervenen und Kapillaren der Acini. Auch sieht man manchmal tatsächlich die Ablösung der KUPFFERschen Sternzellen, indem diese Zellen ihre Ausläufer eingezogen haben und nur noch mit einem protoplasmatischen Fortsatz an der Gefäßwand hängen. Die Innenstruktur des Kernes hat sich dabei nicht verändert. In bezug auf die Karmingranulierung und die phagocytäre Zelltätigkeit sind die Bluthistiocyten mit den Sternzellen identisch.

3) Ferner haben auch die Retikuloendothelien des Knochenmarks, die Kapillarendothelien der Nebenniere an der Histiocytenbildung Anteil, da die genannten Zellarten nach der Vitalfärbung gleichartige Karmingranulation wie andere histiocytenbildende Endothelien zeigen.

Die erwähnten Organe müssen die Histiocyten, wenigstens zum größten Teil, direkt in die Blutbahn abgeben.

4) In den Lymphdrüsen und anderen lymphatischen Apparaten der Schleimhaut werden die Histiocyten von den Retikuloendothelzellen gebildet. Die Thymusdrüse ist gleichfalls ein Organ, welches Histiocyten produziert. Die Histiocyten stammen aus den bindegewebigen Retikulumzellen der Rindensubstanz ab. In welcher

Art dieselben in die Blutgefäße gelangen, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Daß die Histiocyten der Lymphdrüsen beim normalen Kaninchen direkt in die Blutgefäße übergehen sollten, erscheint mir höchst fraglich. Die Zellen verbleiben wohl hauptsächlich im interfollikulären Gewebe und in den Randsinus. Der Inhalt des Ductus thoracicus wie auch der Lymphgefäße in der Lymphdrüsenkapsel enthält die Histiocyten nur in geringer Anzahl, während die Hauptmasse der Zellelemente aus ungekörnten Lymphocyten besteht. Ich habe den Eindruck gewonnen, daß der Beitrag an Histiocyten, die aus den Lymphdrüsen stammen, zu der Histiocytenbildung im Blut unwesentlich sind.

5) Es zeigen ferner die Wanderzellen des Bindegewebes, insbesondere diejenigen der tâches laiteuses der serösen Gewebe, welche mit den ruhenden Wanderzellen MAXIMOWs, Klasmatocyten RANVIERs, Pyrrholzellen GOLDMANMs etc. identisch sind, die gleiche Färbbarkeit für Karmin. So ist auch ein Austritt dieser Zellen in die Blutbahn nicht ausgeschlossen. In Schnittpräparaten des Netzes sah ich im Lumen der großen Lymphgefäße Histiocyten in geringer Zahl; auch der Inhalt des Ductus thoracicus enthält, wie gesagt, einen niedrigen Prozentsatz von Histiocyten. Ein direkter Austritt dieser Zellen in die Blutgefäße scheint mir nicht unmöglich, bliebe aber noch zu beweisen.

Was ist nun die Bedeutung und das Schicksal dieser Bluthistiocyten? Diese Zellen zeigen nach wiederholten Karmineinverleibungen eine eigentümliche Verteilung im tierischen Organismus. Besonders zahlreich sind die Histiocyten in der Vena porta und der Vena hepatica anzutreffen. In Schnittpräparaten von Versuch No. 17 gestaltet sich die Anzahl der Blutelemente von der Vena hepatica, wie folgt:

	Polynukleäre Leukocyten	Histiocyten	Ungekörnte mononukleäre Zellen
Prozentzahl	44,7	17,2	38,5

(Gesamtanzahl der weißen Blutzellen 2225.)

Auch das Blut der Vena lienalis ist reich an Histiocyten, doch ist die Prozentzahl der Histiocyten immer noch geringer als die des Leberblutes. Bemerkenswert ist auch, daß das Blut der Vena lienalis, der Vena porta und der Vena hepatica die große Form der Histiocyten in größerer Zahl enthält, als das Blut des übrigen Körpers. Auch das Blut der Vena mesenterica enthält mehr Histiocyten, als das der Arteria mesenterica. Ob diese Erscheinung tatsächlich auf

den direkten Austritt der Histiocyten aus der Darmschleimhaut oder aus dem serösen Gewebe (tâches laiteuses) in die Mesenterialvenen zurückzuführen ist, oder ob die Histiocyten bei der Chloroformnarkose wegen der hochgradigen venösen Stauung von der Portalvene zurückgeströmt sind, bleibt unentschieden. Jedenfalls habe ich noch in keinem mikroskopischen Bild mit Sicherheit beobachtet, daß die Histiocyten des Verdauungssystems bei den karmininjizierten, sonst normalen Tieren direkt durch die Kapillaren- oder Venenwand hindurch in das Blut übergehen.

Das Blut der Vena cava inferior (oberhalb des Zwerchfelles), der rechten Herzkammer und der Arteria pulmonalis ist gleichfalls reich an Histiocyten, wenn schon bedeutend weniger reich als das Blut der Vena hepatica. Gelegentlich sieht man hier und da einige sehr große Exemplare von Histiocyten.

Der Befund in den Lungengefäßen ist sehr eigentümlich. Im Lumen der Lungenkapillaren der Alveolensepten stecken rot gekörnte Histiocyten in langgestrecktem Zustand. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die großen Formen der Blutzellen, ähnlich wie die Megakaryocyten, in den engen Gefäßlumen der Kapillaren zurückgehalten, infolgedessen die großzelligen Elemente des Blutes hier abgesiebt werden.

Die Anzahl der Histiocyten in den Lungenvenen ist wieder größer als in der Arteria pulmonalis. Diese Erscheinung wurde höchst wahrscheinlich zum Teil bei der Abtötung der Tiere künstlich hervorgerufen. Sofort nach dem Tode habe ich die Brusthöhle der betreffenden Tiere geöffnet. Die beiden Lungen retrahierten sich selbstverständlich und so wurde die Verteilung des Blutes plötzlich geändert. Das Blut der Lungenkapillaren muß auf einmal in die Lungenvenen ausgepreßt worden sein, da die Kapillaren in meinen Präparaten fast gar keine Erythrocyten enthalten. Das venöse Lungenblut hat sich mit dem Kapillarblut gemischt. Die großen Blutelemente, nämlich die Histiocyten, welche wahrscheinlich wegen der verlangsamten Blutzirkulation in den Kapillaren oder den feinen Lungenvenen in größerer Prozentzahl zurückgehalten wurden, sind jetzt in die großen Venen ausgetreten. Außerdem sieht man im perivaskulären und peribronchialen adenoiden Gewebe des Lungeninterstitium hier und da ziemlich zahlreiche Klasmatocyten (Histiocyten), so daß ein Uebertritt dieser Zellen in die Lungengefäße nicht ganz ausgeschlossen erscheint. Ob es möglich ist, daß beim Steckenbleiben der großen Histiocyten die Kapillarendothelien der Lunge die Karmingranula sekundär phagocytieren und daß durch

Ablösung der Endothelzellen die Granula führenden Zellen wieder in der Blutbahn in Umlauf kommen, muß ich noch dahingestellt sein lassen. Der Prozentgehalt an Histiocyten im linken Herzen ist ziemlich variabel. Bei einigen Fällen sind die Zellen so spärlich wie im Aortenblut, bei anderen dagegen fast so zahlreich wie in den Lungenvenen. Dies erklärt sich wohl so, daß die Herzaktion der Versuchstiere bei der Eröffnung der Brust in einigen Fällen noch nicht zum Stillstand gekommen war und daher das venöse Lungenblut, trotzdem ich mit aller Eile die Gefäße abgesperrt habe, während einiger Sekunden in das linke Herz eingeströmt ist.

Das Blut der Aorta enthält trotz wiederholten Karmineinspritzungen nur geringe Mengen von Histiocyten. Bei Versuch No. 17 beträgt die Prozentzahl der Histiocyten im Querschnitte der Aorta 4,4 Proz. der gezählten 1165 Leukocyten, bei Versuch No. 18 ist sie noch niedriger. Auch das Blut der großen Arterien in allen übrigen Organen enthält nur ganz wenig Histiocyten; und wie ich besonders hervorheben will, es sind nicht nur die Bluthistiocyten im allgemeinen in diesen Organen an Zahl geringer, sondern vor allem die große Form derselben ist in Aorta, Vena pulmonalis und in den großen Arterien äußerst selten, was darauf hinweist, daß die großen Histiocyten zumeist in den Lungen zurückgehalten sind.

Das Blut der Vena femoralis enthält nur geringe Mengen von Histiocyten. Innerhalb des Knochenmarks ist das venöse Blut ziemlich reich an Histiocyten, jedoch weniger reich als das der Lebervenen. Ich bin der Meinung, daß das venöse Blut des Knochenmarks keine so wichtige Quelle der Bluthistiocyten darstellt wie das Gebiet der Lebervene, da die spezifischen Retikuloendothelien im Knochenmark weniger mächtig entwickelt sind und auch die freien Histiocyten im Knochenmark spärlicher sind als in der Milz und den Lymphdrüsen.

Die Bluthistiocyten werden nach alle dem am zahlreichsten im Strömungsgebiet der Vena porta und Vena hepatica produziert. Das Knochenmark spielt anscheinend eine untergeordnete Rolle. Die Lungen dagegen enthalten Bluthistiocyten in erheblicher Menge. Da die Nebennieren sehr kleine Organe sind, können sie als Bildungsstätten von Histiocyten keine große Bedeutung haben. Ein direkter Austritt der Histiocyten aus den Lymphdrüsen und lymphatischen Apparaten (Tonsillen, Thymus u. a.) in das venöse Blut scheint mir bei sonst normalen Kaninchen fraglich. Jedenfalls führen die Lymphgefäße (Ductus thoracicus, Lymphgefäße im Netze und in der Kapsel der Lymphdrüse) dem Blute keine be-

deutende Menge von Histiocyten zu. Welche Rolle die Histiocyten der tâches laiteuses und der Darmschleimhaut in der Genese der Bluthistiocyten spielen, d. h. ob diese Zellen direkt in das Blut der Vena mesenterica übergehen, muß eine spätere Untersuchung ergeben.

Die Eigenart ihrer Bildungsstätten bedingt eine besondere Verteilung der Histiocyten im Gefäßsystem nach wiederholten Karmineinverleibungen. Das venöse Blut ist durchschnittlich reicher an Histiocyten als das arterielle, da die Lunge die großen Blutelemente abgesiebt hat. Außerdem ist zu beachten, daß ja das Blut in dem weiten Lumen der Leber-, Milz- und Knochenmarkskapillaren, also gerade da, wo die Histiocyten gebildet werden, äußerst langsam strömt, und die großen Elemente des Blutes längere Zeit darin verbleiben, ehe sie weitergeschleppt werden. Daher sieht man in den Venensinus der Milz, in den weiten Gefäßlumen des Knochenmarks und der Leber so zahlreiche Histiocyten.

Pappenheim beobachtete nach 3maligen Injektionen von je 3 ccm Lithionkarmin keine Histiocyten im Blut peripherer Venen von Kaninchen. Bei meinen Kaninchen, welche während längerer Zeit große Mengen von Lithionkarmin bekommen haben, enthält das Blut peripherer Venen, z. B. dasjenige in den subkutanen Venen der Unterschenkel, eine allerdings sehr spärliche Menge von Histiocyten. Dasselbe beobachtete ich auch in peripheren Arterien.

Diese Ansicht über die retikulo-endotheliale Abkunft der Histiocyten zeigt Anklänge an Patellas Anschauung, unterscheidet sich jedoch prinzipiell von ihr. Nach Patella sind die Lymphocyten, sowie die großen mononukleären Leukocyten des Blutes losgelöste degenerierende Blutgefäßendothelien. Seine Behauptung stützt sich auf folgende Gründe:

1) die häutchenartige lamelläre Form dieser Leukocyten; 2) die vollständige Identität der Mononukleären in dieser Beziehung mit den Uebergangsformen, während sich der nukleäre Typus der letzteren im normalen Arterienendothel findet; 3) am Rand einiger Mononukleären ist bei Anwendung von Silbersalzen Kittsubstanz zu beobachten; 4) die Epithelfetzen der serösen Flüssigkeit, welche durch Desquamation der Deckzellen seröser Höhlen zustande gekommen sind, nehmen alle morphologischen Charakteristika der gewöhnlichen Mononukleären des Blutes an; 5) im Blut kommen Endothelfetzen vor, die aus 2—4 Zellen bestehen. Die Lymphocyten des Blutes sind nach Patella nichts anderes als mittelgroße und kleine Mononukleäre, die durch Degeneration, durch Pyknose, aus den großen Mononukleären entstanden wären.

Es frägt sich nun, welche Bedeutung hat das Auftreten der Bluthistiocyten nach der Karmininjektion? Wenn man Kontrollpräparate ohne Vitalfärbung mit solchen von 2—5mal oder gar 6mal karmininjizierten Tieren vergleicht, kann man sofort erkennen, daß die Histiocyten mit wachsender Lithionkarmineinverleibung im Blut sich vermehrt haben. In Präparaten nach 3—4maligen Injektionen sehen wir eine sehr spärliche Anzahl von Histiocyten in den Portal- und Lebervenen. Auch in den Lungengefäßen sind sie sehr spärlich. Die KUPFFERschen Sternzellen, Splenocyten der Milz, Retikuloendothelzellen der hämatopoetischen Organe enthalten bei diesen Tieren ziemlich zahlreiche runde Körner. Ferner sieht man schon ziemlich deutliche Karminkörnelung in den isolierten Makrophagen (Histiocyten) innerhalb der roten Milzpulpa, im Randsinus der Lymphdrüse und in den feinen Blutgefäßen resp. in den Kapillaren der Leber, während das Blut der Stammvenen (Vena hepatica, Vena lienalis, Vena porta) nur sehr wenige granulierte Zellen enthält. Das Blut der Arterien hat fast gar keine Histiocyten. Im normalen Zustand sind also die Histiocyten hauptsächlich in den feinen Venen und Kapillaren der ebengenannten Organe lokalisiert und treten erst nach wiederholten Karmininjektionen in größerer Menge im allgemeinen Kreislaufe auf. Man darf natürlich nicht annehmen, daß die Histiocyten ein durch die Karmininjektion hervorgerufenes Zellelement sind, da die retikulären Makrophagen der Lymphdrüse und die mononukleären Makrophagen in den Venensinns der Milz allbekanntlich auch beim gesunden nicht vital gefärbten Kaninchen vorhanden sind. Auch finden wir bei den Kontrolltieren schon diejenigen Blutzellen in den feinen Venen und Kapillaren der Leber und der Milz, welche in allen morphologischen Beziehungen des Kerns und Protoplasma mit den Bluthistiocyten der karmininjizierten Tiere identisch sind. Die Bluthistiocyten sind somit ein normales Element des Blutes, jedoch hauptsächlich in inneren Organen lokalisiert und treten nur in spärlicher Menge im allgemeinen Kreislaufe auf. Wiederholte Karmineinverleibungen befördern sehr erheblich die Ablösung und Abrundung der Zellen, so daß die Histiocyten in kolossaler Anzahl in das strömende Blut eintreten. Die Ueberschwemmung des Blutes mit Histiocyten, die „Histiocytämie", ist eine vorübergehende pathologische Erscheinung, welche durch die Karmininjektion hervorgerufen wurde. Deshalb werden auch die Lungenkapillaren im normalen Zustand nicht von den Histiocyten verstopft.

Ich glaube jedoch, daß bei gewissen Erkrankungen des tierischen Organismus, wobei die großen Mononukleären im Blut sich vermehren, auch ohne Karmininjektion eine größere Menge der Histiocyten auftreten kann. Nach Rowley nehmen die großen Mononukleären innerhalb des Kreislaufes andere Leukocyten in ihrem Protoplasma auf. Kämmerer und Meyer fanden bei ihren Untersuchungen über die „Erythrocytenphagocytose im zirkulierenden Blute", daß große Mononukleären Ehrlichs resp. Uebergangsformen die phagocytierenden Zellen waren. Nach Stäubli zeigten 5 Proz. der großen mononukleären Formen des Blutes bei der experimentellen Trichinenanämie eine ausgesprochene Phagocytose. Naegeli sah in beiden Zellformen bei Malaria ab und zu Melanin, auch sah er Bakterien, ferner im Blut der perniziösen Anämie gewöhnlich Erythrocyten.

Die oben erwähnten großen Mononukleären, welche unter mehr oder weniger pathologischen Bedingungen beobachtet wurden, entsprechen wahrscheinlich wenigstens zum Teil den Histiocyten. Ich habe beobachtet, daß die Bluthistiocyten der karmininjizierten Tiere in der Vena portae und der Vena lienalis Erythrocyten und deren Pigmentschollen enthalten. In der Vena hepatica nehmen einige große Histiocyten sogar polymorphkernige Leukocyten auf. Bei der Einführung der Tuschekörner in die Blutbahn (Kapitel B.) sieht man große Mengen der schwarzen Masse in diesen Histiocyten, und alle Untersuchungen sprechen mit Bestimmtheit dafür, daß die Histiocyten des zirkulierenden Blutes eine ausgesprochene Phagocytenart sind. Seßhafte Mutterzellen in bestimmten Organen vermögen durch Ablösung Histiocyten zu bilden. Diese sind durch eine lebhafte phagocytäre Tätigkeit ausgezeichnet. Von den Histiocyten werden vor allem Bakterien und im Körper entstandene Zerfallsprodukte, sowie Erythrocyten und andere Zellelemente begierig aufgenommen.

Ueber das weitere Schicksal der Bluthistiocyten, welche durch die Karmininjektion sich vermehrt haben, werde ich noch in einer folgenden Arbeit zu berichten haben. Sicher geht der größte Teil im arteriellen Blut oder schon vorher in Leber und Lungen zugrunde. Sicher ist auch, daß die Zahl der karmingekörnten Histiocyten mit zunehmender zeitlicher Differenz von der letzten Karmininjektion abnimmt und schließlich auf ein Minimum sinkt. Freilich blassen allmählich auch die Reticuloendothelien selber ab, so daß man kein sicheres Urteil über die Zahl der in das Blut übertretenden Zellen mehr hat. Doch läßt jedenfalls die Reizwirkung der Karmininjektion allmählich nach.

Die vakuolenartigen hellen Gebilde im Protoplasma der Histiocyten sind ebenfalls, und zwar zahlreicher, in den großen Transsudatzellen der serösen Höhle zu finden. Jolly und Acuna, Burnett etc. beobachteten gleichfalls helle Vakuolen in den großen Mononukleären und Uebergangsformen. Die Größe und Anzahl der hellen Vakuolen unterliegt großen Schwankungen, sie können

sogar fehlen. Ueber die Bedeutung der Vakuolen kann man sich noch kein klares Bild machen. Viele Forscher fassen die Vakuolisation des Zellprotoplasma als Stoffumsetzung oder sekretorische Tätigkeit auf. Die Vakuolisation tritt bei der Entzündung in den histiocytären Makrophagen viel deutlicher hervor, wie von RENAUT zuerst nachgewiesen wurde. Diese hellen Vakuolen sind jedoch keine charakteristischen Gebilde der Histiocyten, da sie, wenn auch spärlicher in den Lymphocyten und Plasmazellen der hämatopoetischen Organe wie auch entzündeter Herde gleichfalls beobachtet werden.

Ueber die etwaigen Beziehungen zwischen gekörnten und ungekörnten „großen Mononukleären" habe ich noch keinen sicheren Anhaltspunkt gewonnen. Die ungekörnten Mononukleären mit einem bohnenförmigen, exzentrisch gelagerten Kern unterscheiden sich in Form des Kerns und Basophilie des Protoplasma nicht von den großen Lymphocyten. Auch im Inhalt des Ductus thoracicus sieht man eine ähnliche Form der Zellen, wenn auch weniger häufig. Sie zeigen einen ganz allmählichen Uebergang zu den mittelgroßen und großen Lymphocyten mit ovalem Kerne. Daher scheint es mir wahrscheinlich, daß die ungekörnten Mononukleären des Blutes zum Teil wenigstens zu den Lymphocyten gehören. Ob es außerdem wie vor allem NAEGELI behauptet, „große Mononukleäre" von myeloischer Natur gibt, vermag ich nicht zu entscheiden.

Diese ungekörnten „großen Mononukleären" und großen Lymphocyten mit ovalem Kern ähneln in Form und Tingierbarkeit des Kerns manchen kleinen Histiocyten. Die letzteren haben dabei nur spärliche feine Karmingranula. Somit ist es wohl möglich, daß die Histiocyten sich durch Zusammenstellung von Uebergangsbildern aus den ungekörnten mononukleären Zellen herleiten lassen. Ich habe (s. später) bei Betrachtung der Entzündungsbilder angenommen, daß ein Teil der ausgewanderten Lymphocyten sich in Histiocyten umwandeln kann. So ist die Annahme der Umwandlung von den lymphocytären Zellen zu Histiocyten im zirkulierenden Blut ebenfalls nicht von der Hand zu weisen, aber noch schwerer zu beweisen.

Wenn dieser Umwandlungsprozeß im zirkulierenden Blut auch tatsächlich stattfinden könnte, so kann er doch wohl nur in beschränktem Maße vor sich gehen. Ich fand eine eigentümliche Verteilung der Histiocyten im Blut, die einer Ablösung und Abrundung eigentümlicher Mesenchymzellen zu danken sein mußte, welche ich auch durch unzweideutige histologische Bilder bestätigt

fand. In den vital gefärbten sonst normalen hämatopoetischen Organen sieht man diese fraglichen Uebergangsbilder selten. Auch der Inhalt des Ductus thoracicus besteht zumeist aus Lymphocyten, und nur sehr spärlichen Histiocyten. Mit der Annahme, daß etwa die Histiocyten die ungranulierten Zellen liefern, stehen verschiedene Ergebnisse meiner Experimente im Widerspruch. Bekanntlich finden sich die großen Mononukleären auch vor der Karmininjektion im Kaninchenblut der verschiedenen Gefäßabschnitte. Nach 2 bis 3maligen Farbstoffeinverleibungen scheinen die Mononukleären (einschließlich der Lymphocyten) in allen Abschnitten der Blutgefäße sich zu vermehren. Die Mesenchymzellen, welche die Histiocyten liefern, zeigen schon deutliche Granulierung. Die Histiocyten jedoch sind nur sehr spärlich im strömenden Blut der Venen zu sehen. Die Anzahl der ungranulierten Mononukleären übertrifft dabei im strömenden Blut die der Histiocyten. Erst nach wiederholten Karmineinverleibungen treten die Histiocyten sehr reichlich auf. Die ungekörnten Mononukleären haben sich dann aber im Gegensatz zu den Histiocyten nicht wesentlich vermehrt.

3. Die Histiocyten in der Lymphe.

Nach Davis und Carlson bestehen die zelligen Elemente des Ductus thoracicus beim Hunde zumeist (95—100 Proz.) aus kleinen Lymphocyten, daneben aber auch aus einer geringeren Anzahl von großen mononukleären Leukocyten und eosinophilen Leukocyten. Crescenti konstatierte im Ductus thoracicus fast lauter kleine Lymphocyten. Biedl und Decastello untersuchten gleichfalls den zelligen Inhalt des Ductus thoracicus beim Hunde, und fanden vorwiegend kleine, daneben aber auch große Formen. Löwit stellte beim Kaninchen fest, daß die Zellen im Ductus thoracicus fast ausschließlich kleine und große Elemente vom Typus der echten kleinen Lymphzellen waren. Nach Untersuchungen der Hundelymphe von Rous kommen darin 87,6 Proz. Lymphocyten, 5,2 Proz. große Mononukleäre, 0,3 Proz. Uebergangsformen etc. vor. Weidenreich sah im Ductus thoracicus von Meerschweinchen, Kaninchen, Katze, Hund, Macacus hauptsächlich die ungranulierten Zellen in Ehrlichs Sinne. Die im wesentlichen granulafreien Elemente umfassen sowohl kleine wie auch große Formen, erstere in überwiegendem Prozentsatz, letztere nach ungefährer Schätzung etwa zu 20 Proz. Ehrlich unterschied aber nicht zwischen großen Mononukleären und Lymphocyten. Wenn man die eben erwähnten Resultate überblickt, so findet man, daß die Lymphocyten der Hauptbestandteil der zelligen Elemente im Ductus thoracicus sind. Die großen Mononukleären und anderen granulierten Leukocyten kommen nur ganz spärlich vor.

Einen ganz entsprechenden Befund konnte ich bei meinen Versuchen erheben. Abgesehen davon, daß der Zellgehalt in dem Ductus thoracicus bei

demselben Tier mehr oder weniger schwankt, so war die Zahl der Lymphocyten doch immer eine erheblich größere als die der vital granulierten Histiocyten. Die Prozentzahl der nicht intra vitam gefärbten Zellen, welche zumeist zu den Lymphocyten gehören, beträgt 92 und 95 Proz. Unter ihnen wiederum überwiegen die kleinen und mittelgroßen Lymphocyten. Der zumeist rundlich, kuglig, eiförmig geformte und dunkel gefärbte Kern wird von einer dünnen basophilen Protoplasmazone umsäumt. Bei den großen Formen färbt der ovale, zeitweise bohnenförmige Kern sich oft heller als bei den kleinen. Die Histiocyten treten in einer weit geringeren Anzahl (8 bis 5 Proz.) auf. Sie sind gewöhnlich etwas größer als die großen Lymphocyten, können jedoch auch ungefähr gleich groß sein. Der heller gefärbte Kern liegt fast immer exzentrisch, hat die Einbuchtung an der nach dem Zentrum der Zelle zugekehrten Fläche und ist infolgedessen bohnen-, nieren- oder zwerchsackförmig. Das basophile Protoplasma ist dicht mit roten Körnchen angefüllt und zeigt manchmal deutliche Vakuolisirung. Die Histiocyten der Lymphe sind somit in allen Beziehungen mit denjenigen des Blutes identisch.

Ich habe bei der Untersuchung des Chylus nicht den Eindruck gehabt, als hätten die Lymphocyten sich zu Histiocyten umgewandelt. Die kleinen Formen der Histiocyten, die ungefähr gleichgroß mit den großen Lymphocyten sind, zeichnen sich schon durch die Beschaffenheit ihres Kerns und ihr Granuloplasma aus. Das Vorkommen polynukleärer Leukocyten im Kaninchenchylus ist recht selten.

Der Ductus thoracicus enthält also beim normalen Kaninchen stets eine große Zahl von Lymphocyten. Stets bleibt der Prozentsatz der Histiocyten dem der Lymphocyten gegenüber geringfügig, wenngleich sie aus den lymphatischen Organen und dem serösen Gewebe zahlreich hervorgehen.

Ich habe des öfteren die Lymphgefäße (Vasa efferentia und afferentia) der Lymphdrüsenkapseln, sowie diejenigen des Netzes untersucht. Sie enthalten in der Mehrzahl lediglich Lymphocyten und nur vereinzelte Histiocyten. Helly behauptete gleichfalls, daß die endothelialen Phagocyten, welche von den Retikuloendothelzellen der Lymphdrüsen abstammen, nicht in die ableitenden Lymphwege oder in die Zirkulation gelangen. Durch die Vitalfärbung konnte ebenfalls bestätigt werden, daß nur ein kleiner Teil der Histiocyten auf Lymphwegen in die Blutbahn gelangt.

Zusammenfassung.

Ich unterscheide unter den „großen Mononukleären“ und „Uebergangsformen“ nach der vitalen Färbung zwei Zellarten. Die eine, vital gekörnte Art, die Histiocyten, tritt nach wiederholten Karmineinverleibungen zahlreich im venösen Blut auf. Ihre eigentümliche Verteilung im Blut, sowie das Ergebnis von histologischen Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß die Bluthistiocyten hauptsächlich aus besonderen Mesenchymzellen entstanden sind. Auch steht zu vermuten, daß unter gewissen patho-

logischen Zuständen auch ohne Karmininjektion eine Vermehrung der Bluthistiocyten, eine „Histiocytämie" zustande kommt.

Eine Umwandlung von Lymphocyten, oder von vital ungekörnten einkernigen Zellen zu den Histiocyten im zirkulierenden Blut ist möglich. Doch findet sie, wenn überhaupt wohl nur in beschränktem Umfange statt.

Die Bluthistiocyten sind Phagocyten, und zwar Makrophagen. Bei normalen Tieren sind die Zellen hauptsächlich in den Gefäßen der inneren Organe lokalisiert. Zahlreiche Histiocyten, welche infolge der Karmineinverleibungen auftreten, werden in den Lungen zum Teil abgesiebt und dort zurückbehalten.

Die Bluthistiocyten sind mit den Histiocyten des Gewebes in allen biologischen Eigenschaften identisch. Sie sind eine im extrauterinen Leben des Kaninchen differenzierte Zellart, d. h. eine dritte Zellart der Wanderzellen des Blutes und des Gewebes.

Der Ductus thoracicus enthält eine geringe Menge von Histiocyten. Die Lymphe ist also keine wichtige Quelle der Bluthistiocyten.

V. Die Entzündung des Bindegewebes.

Untersuchungsmaterial.

Das Untersuchungsmaterial bestand aus 22 mittelgroßen Kaninchen (No. 20—41). Es wurden jedem Kaninchen mehrere erbsen- oder bohnengroße, gut sterilisierte Schwammstückchen teils in das Zwischenmuskelbindegewebe der seitlichen Bauchwand, teils in die peritoneale Höhle eingeführt. Die Hautwunden wurden durch feine Seidennähte geschlossen und der Heilung überlassen, welche ohne Eiterung erfolgte.

Die Tiere wurden in mehr oder minder großen Zeitintervallen nach der Fremdkörpereinführung durch Chloroform oder Nackenschlag getötet.

Kaninchen	No.	20	getötet	nach	2	Stunden
"	"	21	"	"	3	"
"	"	22	"	"	6	"
"	"	23	"	"	7	"
"	"	24	"	"	8	"
"	"	25	"	"	19	"
"	"	26	"	"	20	"
"	"	27	"	"	28	"
"	"	28	"	"	29	"
"	"	29	"	"	30	"
"	"	30	"	"	40	"
"	"	31	"	"	50	"
"	"	32	"	"	70	"
"	"	33	"	"	90	"
"	"	34	"	"	115	"

Kaninchen	No. 35	getötet	nach	5	Tagen
„	„ 36	„	„	6	„
„	„ 37	„	„	9	„
„	„ 38	„	„	20	„
„	„ 39	„	„	25	„
„	„ 40	„	„	80	„
„	„ 41	„	„	100	„

Vor dem Tode bekam jedes Tier intravenöse Einspritzungen mit Lithionkarminlösung, und zwar täglich 5—6,5 ccm während 6—9 Tagen. Der Tod des Tieres wurde gewöhnlich 24 Stunden nach der letzten Injektion herbeigeführt. Zur Kontrolle habe ich auch bei mehreren anderen Kaninchen die Fremdkörper intermuskulär und intraperitoneal eingebracht und die Tiere ohne Ausführung der Vitalfärbung getötet.

Nach dem Tode der Tiere wurde ein Schnitt in die betreffenden Hautpartien angelegt und die Schwämmchen sorgfältig nebst dem umgebenden intermuskulären Bindegewebe und Muskelgewebe mit einem scharfen Messer herausgeschnitten und in Formol- oder Sublimatlösung fixiert. Die intraperitoneal eingeführten Fremdkörper waren gewöhnlich mit einem Teil des Netzes oder der übrigen Serosa verklebt oder verwachsen. Sie wurden alsdann mit dem Serosagewebe herausgeschnitten.

Die Fremdkörper wurden in der Regel in Paraffin eingebettet und in dünne Schnitte zerlegt. Zur Färbung wurden verschiedene hämatologische Färbungsflüssigkeiten verwendet. Sehr schöne Färbungen erhielt ich mit UNNA-PAPPENHEIMscher Methylgrünpyronin, GIEMSAscher Lösung, oder mit polychromer Methylenblaulösung.

Die HEIDENHAINsche Hämatoxylinlösung liefert auch auf den sublimatfixierten Präparaten eine elektive Färbung. Die Karmingranula gehen jedoch dabei zum Teil durch den langen Aufenthalt in der Farbstofflösung weg.

Seit den berühmten klassischen Glaskammerversuchen von E. ZIEGLER, welcher die progressive Entwicklung der bindegewebigen Elemente bei der Organisation systematisch studierte, wurden sehr zahlreiche bedeutungsvolle Arbeiten auf diesem Gebiet von vielen Autoren, insbesondere von MARCHAND, MAXIMOW und ihren Schülern veröffentlicht. Die Entwicklung der Entzündungslehre, die Fortschritte unserer Kenntnisse über die Proliferation der fixen Zellelemente, sowie über die Herkunft und Schicksale der wandernden Elemente, wurde schon von verschiedenen Autoren, namentlich von GRAWITZ, MARCHAND, ZIEGLER, BAUMGARTEN, BORST, MERKEL, MAXIMOW etc. zusammengefaßt und darüber kritisch referiert. Es wurden mannigfaltige Arten von Fremdkörper in die verschiedensten Körperteile eingeführt, um daran die Organisationsprozesse genau zu studieren. Unter ihnen stehen die Untersuchungen von E. ZIEGLER, F. MARCHAND, E. MARCHAND, V. BÜNGNER, MAXIMOW, BORST, TSCHASCHIN etc. in nächster Beziehung zu den vorliegenden Fragen. Die Ergebnisse dieser Autoren unterliegen natürlich zum Teil infolge der Fortschritte der allgemeinen Kenntnisse der pathologischen Anatomie einer Modifikation.

Ich habe diese Anschauungen früher kurz referiert und am Schluß des Kapitels über den Aufbau des normalen Bindegewebes betont, daß eine weitere Differenzierung der Zellen nur am entzündeten Gewebe möglich sein würde. Dabei erheben sich vor allem folgende Fragen:

1) Wie verhält sich die Vitalfärbung der Fibroblasten a) bei der Degeneration, b) bei der Proliferation?

2) Verwandeln sich etwa die bei der Vitalfärbung sich negativ verhaltenden Lymphocyten und Plasmazellen zu Makrophagen, die dann intra vitam Karmin speichern können?

3) Wie färben sich die Riesenzellen und wie sind diese Riesenzellen gebaut?

4) Wie ist das Verhalten der neugebildeten Gefäßendothelien und ihre Beteiligung bei der Makrophagenbildung?

5) Welches ist die Bedeutung der Deckzellen bei der Bildung der Makrophagen?

6) Wie verhalten sich die Deckzellen gegenüber der Vitalfärbung a) bei der Degeneration b) bei der Regeneration?

1. Die aseptische Fremdkörperentzündung des peritonealen Gewebes.

a) Anfangsstadium (nach 24 Stunden).

Veränderungen des serösen Gewebes in der nächsten Umgebung der Fremdkörper.

Das Netz- oder Serosagewebe, welches unmittelbar mit den Fremdkörpern in Berührung kommt, ist ödematös durchtränkt, indem die kollagenen Fasern hier und da ziemlich weit auseinandergeschoben sind.

Die Fibroblasten, welche wie gewöhnlich in der Mehrzahl der Zellen fein rot granuliert sind, reagieren zum Teil schon nach 8 Stunden, deutlicher jedoch nach 19 Stunden auf den Entzündungsreiz. Die retikuläre Struktur des Protoplasma wird deutlicher, seine Ausläufer kürzer und dicker. Wegen der Aufhellung der Grundsubstanz sind die Umrisse leichter zu verfolgen.

Die Blutgefäße der betreffenden Stellen sind ziemlich stark erweitert. Nach 2 Stunden (No. 20) befinden sich schon in den Zwischenräumen der Gewebselemente polynukleäre Leukocyten. In den Präparaten, die nach 6 Stunden gewonnen sind, nimmt ihre Anzahl rasch zu. Nach 19 und 20 Stunden infiltriert sich das Gewebe mit großen Massen von Leukocyten, welche nun zum Teil der Degeneration anheimfallen. Diese sind zweifelsohne identisch mit den gewöhnlichen Blutleukocyten des Kaninchens, welche meistens die eosinophilen Granula besitzen, jedoch keine Karminkörnelung aufweisen. Bei der Degeneration zerfällt der Kern in einzelne Teile, die sich gleichzeitig aufblähen oder pyknotisch werden. Das Proto-

plasma und der Kern färben sich manchmal schwach rot. Der Austritt von Erythrocyten ist nicht reichlich, abgesehen in No. 25, in dessen Netzgewebe zwischen den Maschen der Gewebselemente rote Blutzellen vereinzelt oder in kleinen Zellgruppen enthalten waren.

Viel wichtiger ist die Beobachtung der einkernigen Zellformen. Sie entsprechen den Polyblasten MAXIMOWS, welche jedoch nach der Vitalfärbung in zwei Zellarten zerfallen. Die eine nimmt Karminkörnchen in ihr Protoplasma auf, während die andere Zellart an der Karminkörnelung keinen Anteil hat. Statt von Histiocyten kann man auch von histiocytären Makrophagen sprechen, zumal aus den Histiocyten in ihrer weiteren Entwicklung eine Riesenzellenart entsteht, die mit den Histiocyten als Makrophagen fungieren. Sie entstammen bei der Entzündung den verschiedenartigsten Quellen.

Die Klasmatocyten, nämlich Histiocyten, welche im serösen Gewebe namentlich in den tâches laiteuses so zahlreich vorhanden sind, reagieren auf den Entzündungsreiz durch einen Zustand energischer amöboider Bewegung. Sie besitzen meistens pseudopodienartige Fortsätze von verschiedenartiger Form und Größe. Die kleinere Form wird kaum so groß wie die Lymphocyten. Sie hat um den runden, ovalen oder von einer Seite eingebuchteten Kern einen schmalen rotgekörnten Protoplasmasaum. Es gibt alle möglichen Uebergänge von diesen kleinen Formen zu den großen runden oder polymorph gestalteten Zellen. Am Ende dieses Stadiums ist die Mehrzahl der Zellen schon größer geworden, und zwar betrifft diese Größenzunahme den Kern sowohl, als auch das Protoplasma; beide aber nicht immer in demselben gegenseitigen Verhältnis (Fig. 7).

Das Protoplasma erhält, je größer die Zellen sind, einen immer deutlicher retikulären Bau, besonders in der Peripherie des Zelleibes, wo es gewöhnlich stärker basophil tingiert ist. In der Mehrzahl der Zellen verteilen sich die Karmingranula gleichmäßig über das ganze Protoplasma; sie können sowohl im Zentrum wie auch in der Peripherie von lockerem Gefüge sein, ja sie können ganz fehlen. Ist das Protoplasma durch große helle Vakuolen durchsetzt, so häufen sich die roten Körnchen seitlich in den Protoplasmabrücken an zwischen den Vakuolen oder sie verdrängen die Protoplasmamasse um den Kern herum. Die groben tropfenförmigen Karminkörner kommen häufig in den mittelgroßen Formen vor.

Die Form des Kernes ist von der amöboiden Bewegung der Zellen abhängig. Die Grundform scheint bei den kleinen Histiocyten oval oder bohnenförmig zu sein. Seine Lage ist keine festgegebene; er rückt gewöhnlich mehr oder weniger zur Peripherie ab, hat also meistens eine exzentrische Lage. Bei den größeren Zellformen wird die Vertiefung der einen Seite des Kernes deutlicher. Neben dem Kern findet man gewöhnlich auch eine deutliche Zentrosomengruppe.

Die kleinen Histiocyten in dem entzündeten Herde stammen vielleicht zum Teil aus dem Blut, da die kleinen Zellformen in allen morphologischen Beziehungen mit den histiocytären Blutelementen identisch sind. Jedenfalls ist sicher, wie schon MAXIMOW, TSCHASCHIN ausdrücklich betonten, daß die aus dem Blute ausgewanderten einkernigen Zellen im Anfang der Entzündung kleiner sind, als die Histiocyten, die klasmato-

cytären Ursprungs sind. Diese Erscheinung kann man am besten im Anfang der Fremdkörperentzündung im intermuskulären Bindegewebe demonstrieren, weil die kleinen Klasmatocyten nur in spärlicher Anzahl im Gewebe präexistierten. Allerdings bleiben dabei die aus den Blutgefäßen emigrierten kleinen mononukleären Zellen in diesem Stadium fast immer von der Karmingranulierung verschont sind also wohl echte Lymphocyten, während die großen klasmatocytären Zellen von den roten Körnchen dicht angefüllt sind. Im serösen Gewebe ist es oft sehr schwer, die beiden Histiocytenarten allein aus der Größe der Zellkörper voneinander zu trennen, da die tâches laiteuses neben den großen zahlreiche kleine Histiocyten normalerweise beherbergen, und die letzteren mit den Bluthistiocyten identisch sind.

Die nächsten Zellelemente, welche in den Herden zur Betrachtung kommen, sind die kleinen und großen Lymphocyten. Diese beiden Zellarten, die normalerweise ebenfalls im Netzgewebe vorkommen, vermehren sich in den entzündeten Herden. Sie befinden sich hin und wieder vereinzelt oder in kleinen Gruppen in den Gewebsräumen. Der Kern der Lymphocyten ist im allgemeinen kleiner als der der Histiocyten, färbt sich aber dunkler wegen seines dichteren Chromatinnetzes. Er ist meistens rundlich-oval. Die Basophilie zeigt je nach den einzelnen Zellen gewisse Schwankungen. Wie ich in späteren Kapiteln beschreiben werde, zeigen die kleinen und großen Lymphocyten gegenüber den typischen Plasmazellen von MARSCHALKO nur graduelle Unterschiede. Die kleinen Lymphocyten werden zum Teil wenigstens in den entzündeten Herden größer. Ihr Kern wird heller gefärbt und das Protoplasma zeigt manchmal mehrere stumpfe Auswüchse. Die Anzahl der großen Lymphocyten ist nach 20 Stunden zahlreicher geworden als sie nach den ersten Stunden war. Die Zellen ähneln dann in ihrer Form und Gestalt den großen Lymphocyten in den Follikeln der Lymphdrüse. Als wichtigste Tatsache ist zu erwähnen, daß diese Lymphocyten und Plasmazellen weder granuläre Karminspeicherung noch phagocytierte Einschlüsse in ihren Zellkörpern zeigen. Die Mastzellen, welche bei den Ratten am deutlichsten durch ihre charakteristische Zellform sich auszeichnen, sind auch keine Phagocyten; sie haben keine Karmingranulierung. Ein Teil von ihnen verfällt bei der Entzündung der Degeneration und wird von den Klasmatocyten phagocytiert.

In diesem Stadium übertreffen aber die emigrierten polynukleären Leukocyten die Gesamtanzahl der Histiocyten, Lymphocyten und Plasmazellen. Die Anzahl der nicht granulierten mononukleären Wanderzellen ist am Ende dieses Stadiums in den Netzpräparaten gleichgroß mit der Anzahl der Histiocyten, trotzdem die Zahlenverhältnisse in manchen Abschnitten der Präparate mehr oder weniger variieren. Bei der intermuskulären Einheilung treten die karmingranulierten Zellen im Anfangsstadium weniger mächtig hervor, als beim Peritoneum. Dort werden sie nach 2—4 Tagen zahlreicher, wobei auch viele Mitosen in wandernden Zellen zu beobachten sind. Will man also nach MAXIMOW und seinen Schülern durch Zusammensetzung der Uebergangsbilder eine Umwandlung von den Lymphocyten in die Polyblasten resp. Histiocyten annehmen, so müßten die Lymphocyten die Eigenschaft der Karmingranulierung erst später bekommen haben, welche den Histiocyten stets zukommt. Mit

solcher Annahme stimmen aber die Angaben TSCHASCHINS nicht überein, wonach die emigrierten Blutlymphocyten sofort zu den Polyblasten MAXIMOWS umgewandelt werden. Zweifellos haben die ausgewanderten Blutlymphocyten in den entzündlichen Herden an Umfang zugenommen. Sie sind, wie man nach ihren stumpfen Pseudopodien vermuten kann, auch wandernde Zellelemente, welche jedoch durch das Karmin ungekörnt bleiben. Zellvermehrung durch Teilung wird in diesen frischen Stadien noch nicht beobachtet. Die wandernden Zellen sind deswegen auf Emigration aus den Gefäßen oder auf Einwanderung der im Gewebe präexistierenden Elemente zurückzuführen. Nach den Untersuchungen von MAXIMOW und seinen Schülern ist an der Auswanderung der Lymphocyten aus den Gefäßen heute nicht mehr zu zweifeln. Im Anfangsstadium der aseptischen Entzündung sieht man die auswandernden Lymphocyten resp. Histiocyten einen Fortsatz aus den Gefäßlumen durch die Gefäßwand ausschicken. Vielleicht sind sie auf dem Wege der Auswanderung. Die entsprechenden Bilder sind schon oft von MAXIMOW und seinen Schülern (vgl. TSCHASCHINS Arbeit, Folia haematologica, Bd. XVI, Heft 2) abgebildet worden. Selbstverständlich sind die „Polyblasten" MAXIMOWS und die Lymphocyten (im weiteren Sinne) anderer Autoren Sammelnamen, die Lymphocyten im engeren Sinne und Histiocyten umfassen. Wegen der mangelhaften hämatologischen Technik haben alle Autoren die letztgenannten beiden Zellen in einer Zellreihe angeordnet und erklärt, daß diese beiden einkernigen Zellarten mit basophilem ungranuliertem Protoplasma weiterwachsen und durch Zellteilung kleinere Zellformen produzieren.

Zum Schlusse möchte ich über das Verhalten der Deckzellen des serösen Gewebes berichten. Die Deckzellen, welche direkt mit dem Fremdkörper in Berührung gekommen sind, erhalten eine Rotfärbung des Protoplasma. Der Kern ist rot gefärbt, die Karmingranula sind verloren gegangen. Die unter diesen Deckzellen gelegenen Fibroblasten und Klasmatocyten erhalten zum Teil auch diffuse Karminfärbung. Allerdings bleiben diese Degenerationserscheinungen der Gewebszellen nur geringfügig und sind nur in kleinen beschränkten Bezirken zu beobachten. Die erhalten gebliebenen Deckzellen zeigen in den späteren Stadien eine regeneratorische Erscheinung, auf welche ich in einem späteren Abschnitt nochmals zurückkommen werde.

Die Verhältnisse am und im Fremdkörper.

An der Oberfläche und im Innern der Schwammstückchen findet man eine feine Fibrinmasse, welche von einem Schwammbalken zum anderen zieht, bald membranös oder lamellös angeordnet ist, bald auch ein Netz mit vielen Maschen bildet. Diese Fibrinniederschläge, die im Verlaufe der Zeit dichter und zahlreicher werden, bilden in den 19 Stunden alten Präparaten auf der Oberfläche der Schwämmchen eine ziemlich dicke Schicht, welche nach dem Zentrum allmählich abnimmt. Die Fremdkörper werden also von der Fibrinmasse immer mehr umschlossen, und wo sie die Fläche der Serosa berühren, steht die Fibrinmasse mit fädigen oder unregelmäßigen Fibrinbrücken mit Fibrinlamellen der Serosafläche oder

der Subserosa in Verbindung. Die Fremdkörper verkleben dadurch mehrere Stunden nach der Einführung mit dem serösen Gewebe.

Die Infiltration der Wanderzellen geht in den Maschenräumen des Fibringefüges vor sich. Die Histiocyten sind bis zur Mitte des Fremdkörpers ziemlich reichlich vorhanden, die sofort nach seiner Einführung mit dem Transsudatstrom dahingeführt worden sind. Die polynukleären Leukocyten sind in den ersten 2 Stunden noch ziemlich spärlich; dadurch, daß sie rasch aus den Blutgefäßen auswandern, wird die Anzahl der Leukocyten schon nach 6 Stunden zahlreicher, in 19—28 Stunden sind sie bereits zahlreicher als die mononukleären Zellen. Die ersten Zellen zeigen schon in 19 Stunden vielfach degenerative Erscheinungen. Die Lymphocyten sind in diesem Stadium in geringer Anzahl vorhanden und liegen mit anderen Zellformen durcheinander.

Die Histiocyten scheinen sich durch fortschreitende Auswanderung vom serösen Gewebe aus zu vermehren, trotzdem ist ihre Anzahl eine geringere als die der polynukleären Leukocyten. Sie sind rundlich, haben jedoch nicht selten gestreckte Formen; ihr Kern paßt sich der Zellform an. In 19 und 20 Stunden alten Präparaten sind die Histiocyten vergrößert, ihr Protoplasma stark vakuolisiert und die Zentrosomen deutlicher.

b) Späteres Stadium.

In diesem Stadium beginnen die Organisationsprozesse in den Fibrinmassen der Fremdkörper, welche in das darauffolgende Narbenstadium allmählich übergehen (vom Versuch No. 27 bis No. 37), trotzdem gewisse Abweichungen zutage treten je nach dem Versuch, sowohl was die Schnelligkeit, mit welcher sich die Prozesse abspielen, als was auch die Teilnahme der verschiedenen Elemente anbetrifft. Die Wucherungserscheinungen des gefäßhaltigen Gewebes werden in den Schwammstückchen im Verlaufe der Zeit immer komplizierter. Ich will deshalb in kurzen Zügen die Anordnung und Verteilung des proliferierten gefäßhaltigen Gewebes hier skizzieren.

Es kommt zu einem Einwandern der im ersten Stadium aus den Gefäßen emigrierten Leukocyten. Schon in 90 und 119 Stunden alten Präparaten sind sie vielfach degeneriert und zu unregelmäßigen klumpigen oder körnigen Massen umgewandelt. Die anderen streben nach der Mitte der Fremdkörper und sammeln sich dort in dichten Haufen, wo sie auch wiederum der Degeneration verfallen.

Dei Fremdkörper werden durch Fibrinmassen derart eingekapselt, daß letztere in Form von sich kreuzenden Fäden, hyalinen Gefügen oder unregelmäßigen Klumpen vorhanden sind, besonders in der äußeren Partie des Fremdkörpers, während sie nach dem Zentrum allmählich abnehmen.

Die Deckzellen der betreffenden Stellen sind oft angeschwollen, verfallen der Nekrose, dann zeigen sie diffuse Karminfärbung des Zelleibes.

Die Histiocyten rücken fortwährend vor bis in das Zentrum der Fremdkörper, wo sie oft auch zum Zerfall neigen. Sie treten besonders reichlich in der nächsten Umgebung der Schwammbalken auf, um dort die Riesenzellen zu bilden. In 90 Stunden alten Präparaten sieht man hier schon ziemlich ausgebildete Riesenzellen, die bis zu 10 Kernen haben.

Jetzt wandern die Fibroblasten in die Fremdkörper hinein, jedoch ist ihre Verteilung in allen Stellen nicht gleichmäßig. Die meisten langgestreckten spindelförmigen Fibroblasten liegen in mannigfaltigen Richtungen in den Zwischenräumen von Fibrinmassen und anastomosieren oft mit ihren protoplasmatischen Ausläufern. Sie teilen sich durch Mitosen. Das Einwachsen der neuen Gefäße kann man nach 90 Stunden deutlich beobachten. Die neugebildeten Gefäßsprossen folgen den Fibroblasten unter Anastomosenbildung. Diese Organisation des gefäßhaltigen Bindegewebes ist in Präparaten von 7 Tagen bis zu 1—1,5 mm, in 9 Tagen bis zu 2 mm Entfernung vom äußersten Rand der Schwämmchen gediehen. Die Grenze zwischen Serosagewebe und Fremdkörper ist nun sehr schwer zu sehen, da die Deckzellen verloren gegangen sind und die Organisationsprozesse fortgeschritten sind. Wenn man in 6—9 Tagen alten Präparaten die Anordnung der eingewucherten Zellen verfolgt, so kann man im allgemeinen vom Serosagewebe aus in den Fremdkörpern folgende Schichten unterscheiden, welche selbstverständlich ganz allmählich ineinander übergehen:

a) Das eigentliche Serosagewebe, das dicht der Fläche der Fremdkörper anliegt, enthält viele abgerundete Fibroblasten. Die histiocytären Makrophagen von mannigfaltiger Größe und Gestalt liegen zahlreich in den Gewebsspalten. Die großen und kleinen Lymphocyten, auch manchesmal die Plasmazellen, liegen zerstreut im Gewebe.

b) In der folgenden organisierten Schicht liegen die Fibroblasten in den verschiedenen Richtungen angeordnet; sie anastomosieren aber zum Teil mit unregelmäßigen Ausläufern. Sie liegen in langgestreckter Form in einer der Oberfläche der Schwämmchen parallel laufenden Richtung, also senkrecht zu den einwachsenden Fibroblasten und Gefäßen, welche im späteren Narbenstadium immer deutlicher werden. Zwischen den Fibroblasten befinden sich hier und da Schwammbalken, welche von kolossalen Mengen von histiocytären Makrophagen umgeben sind. Die proliferierten Gefäße sind in diese Schicht ziemlich reichlich eingedrungen, zeigen bald breite, bald enge Lumina. Die polynukleären Leukocyten werden spärlicher und verfallen oft der Degeneration.

c) Je weiter man sich von dem eigentlichen serösen Gewebe entfernt, desto geringer wird die Zahl der Fibroblasten. Man sieht sie in dieser Schicht vereinzelt in halbgestreckter Zellamöboidbewegung. Sie bilden auch lockere netzartige Anastomosen mit ihren Ausläufern. Die Gefäßneubildung ist in dieser Schicht noch nicht weiter fortgeschritten. Viele Zerfallsprodukte von abgestorbenen Zellelementen befinden sich in dieser Schicht und ebenso auch histiocytäre Makrophagen (auch oft Riesenzellen) in reichlichen Mengen, welche allerdings im Zustand der lebhaften Phagocytose sind. In allen oben erwähnten Schichten, wo die Organisationsprozesse ziemlich fortgeschritten sind und junges echtes Gewebe formiert worden ist, scheinen die Zerfallsmassen schon gereinigt worden zu sein, diese sind aber einerseits durch Phagocytose verschwunden, andererseits durch das Einwachsen des neugebildeten Gewebes nach dem äußeren Teil verschoben worden.

d) Es folgt eine Zone, welche aus großen Massen der ebenbeschriebenen Zerfallsmassen und polynukleären Leukocyten, histiocytären

Makrophagen und Lymphocyten besteht. Zwischen ihnen befinden sich zahlreiche Wanderzellen, welche noch nicht abgestorben sind. Als fixe Elemente sind die Fibroblasten in spärlicher Anzahl zu sehen.

e) Die zentrale Schicht besteht gleichfalls aus Zerfallsmassen, welche hier die Maschenräume der Fibrinspalten anfüllen. Ferner sind mononukleäre Makrophagen (Histiocyten), seltener Riesenzellen, in diese Partie vorgedrungen, deren Protoplasma durch Vakuolen und phagocytierte Detritusmassen angefüllt ist. Die Fibroblasten fehlen vollständig.

Die Fibroblasten.

Schon in 28—40 Stunden alten Präparaten und besonders in 70 bis 90 Stunden alten wird die retikuläre Protoplasmastruktur der Fibroblasten deutlicher im Bereich des serösen Gewebes, welches den Fremdkörpern zunächst anliegt, indem in ihrem Zelleib mehr oder weniger deutlich helle Vakuolen auftreten. Die Zellgrenze ist jetzt viel deutlicher geworden und stellt an der Peripherie spitze kurze Auswüchse dar, welche den Fibroblasten oft eine polygonale Form verleihen. Die stark mit Vakuolen durchsetzten Fibroblasten, die nicht sehr häufig vorkommen, sind polygonale Zellen mit wabigem Protoplasma. Die spärlichen Karminkörnchen sind in vielen Exemplaren zu sehen (Fig. 5). Der Kern sieht heller als gewöhnlich aus. Er ist gewöhnlich oval, groß und enthält feine Chromatinpartikelchen, die sich gleichmäßig verteilen und ein zierliches Liningerüst bilden. In vielen Präparaten dieses Stadiums wird Karyolyse der Fibroblasten aufgefunden. Die kleinen roten Körnchen sind auch in allen Phasen der Mitosen in spärlicher Anzahl zu beobachten, und zwar nicht zwischen den Chromosomen, sondern im peripherischen Protoplasma (Fig. 8. M.)

Hat eine starke Vermehrung der Zellen stattgefunden, so liegen die Fibroblasten nicht mehr weit voneinander entfernt, und die einzelnen sind einander sehr nahe. Sie sehen alsdann in diesen Wucherungsherden etwas kleiner aus, haben kurze stumpfe Protoplasmafortsätze und charakteristiche Kerne. In 70, besser 90 Stunden nach der Einbringung des Fremdkörpers rücken die Fibroblasten von dem eigentlichen Gewebe in den Fremdkörper hinein. Sie sind aber spärlicher als die Histiocyten. Im weiteren Verlauf der Zeit dringen sie natürlich immer zahlreicher und tiefer in die Schwämmchen hinein, indem sie fortwährend vom Rand her neue Verstärkung erhalten. Die Beschaffenheit der protoplasmatischen Fortsätze hängt ohne Zweifel mit der Lokomotionsfähigkeit zusammen. Viele Fibroblasten besitzen zwei dicke Hauptausläufer, welche von dem entgegengesetzten Ende des Hauptprotoplasmas um den Kern herum entspringen. Manche Zellen haben mehrere dicke Ausläufer Die roten Körner liegen gewöhnlich zahlreicher im Hauptzellprotoplasma der abgerundeten Fibroblasten. Sie nehmen mit ihren Ausläufern an Zahl ab. Sie sind merkwürdigerweise oft rundlicher und durchschnittlich zahlreicher als in den ruhenden Fibroblasten, trotzdem sie niemals einen so hohen Grad wie bei den Histiocyten erreichen. Ein kleiner Teil der neuen Zellen bleibt völlig frei von den Karmingranula.

Es kommt auch gelegentlich in spärlicher Anzahl stark abgerundeter Fibroblasten vor mit ziemlich scharfen Umrissen und kurzen protoplas-

matischen Auswüchsen vor, genau wie es schon MAXIMOW in seiner ersten Arbeit beschrieben hatte. Form und Gestalt des charakteristischen Kerns entsprechen den Fibroblasten. Ihr Protoplasma ist oft stark vakuolär oder schwammig und hat mitunter im Protoplasma zwischen den Vakuolen einige feine rote Körner.

Diese eingewanderten Fibroblasten nehmen ziemlich rasch an Umfang zu, so sieht man in 7—9 Tagen alten Präparaten viele große Fibroblasten, welche zahlreiche Ausläufer nach allen Richtungen treiben und mit den benachbarten vielfach anastomosieren. Sie verlieren also in diesem Zustand ihre Bewegungsfähigkeit, werden allmählich sessil. Der Kern wird jetzt etwas größer, der Kernsaft färbt sich dunkler, das Chromatingerüst dicker. Die feinen dünnen Fibrillen verlaufen jetzt im Zellprotoplasma, welches in den zentralen Teilen des Protoplasmas undeutlicher wird, während sie im peripheren Teil zahlreicher und deutlicher werden. Sie können entweder konvergieren oder divergieren, manchmal scheinen von einem Fortsatz zur entgegengesetzten Seite Ausläufer zu ziehen. Diese kollagenen Fibrillen färben sich nicht intra vitam durch das Karmin.

In von 6—9 Tagen alten Präparaten sieht man gelegentlich in dem neugebildeten Gewebe sehr große Fibroblasten, welche MAXIMOW als „Riesenfibroblasten" bezeichnete. Sie bestehen aus einem großen Kern und reichlichem Protoplasma. Was die Karminspeicherung anbetrifft, so zeigen sie den gewöhnlichen Fibroblasten gegenüber keinen wesentlichen Unterschied, da sie ebenfalls oft in unregelmäßiger Weise wenige feine Karminkörner enthalten.

Aus den oben erwähnten Tatsachen geht hervor, daß sich die Fibroblasten auf die Reizwirkung hin zu spindelförmigen polygonalen oder unregelmäßig gestalteten Wanderzellen (Fibroblasten) umbilden, welche durch ihre Lokomotionsfähigkeit in die Fremdkörper hineinwandern und im weiteren Verlauf der Experimente wiederum allmählich sessil werden. Während aller Entwicklungsstadien zeigt ihr Zellprotoplasma feine Karminkörnchen in spärlicher Anzahl, welche in den jungen abgerundeten Formen zahlreicher werden und rundlicher. Bei der intravenösen Injektion kann ein kleiner Teil der Zellen ungekörnt bleiben. Nach lokaler Farbstoffinjektion, also durch Einwirkung von konzentrierter Farbstofflösung, zeigen die Fibroblasten im normalen Netzgewebe, ebenso auch die proliferierten Zellen, ausnahmslos die feinen Karminkörner. Es handelt sich also um eine Affinität des Zellprotoplasma für den Farbstoff, die durch die gesteigerte Konzentration erhöht wurde. Diese Eigenschaft der Karmingranulierung bleibt während der Mitosen der Fibroblasten erhalten und geht erst bei der Degeneration verloren. Bei den Zellen, insbesondere bei den tief in das Zentrum der Schwämmchen eingedrungenen Exemplaren, sehen wir gelegentlich nach dem Schwund der Karmingranula eine diffuse Rotfärbung des Protoplasma.

Die polynukleären Leukocyten.

Die Zellen, welche aus den Blutgefäßen auswanderten, sammeln sich unmittelbar an der Oberfläche der Fremdkörper in den dichten Fibringerinnseln an und zeigen sich auch tiefer bis in die Mitte der Fremd-

körper. Der Prozeß der Emigration läßt in kurzer Zeit bedeutend nach, so daß im Anfang dieses Stadiums fast gar keine neue Verstärkung aus den Blutgefäßen mehr kommt. Dementsprechend sieht man sowohl im eigentlichen serösen Gewebe, als auch in den Fremdkörpern jetzt weniger Leukocyten, die häufig in den allerverschiedensten degenerierenden Zuständen anzutreffen sind. Sie werden alsdann von den histiocytären Makrophagen aufgenommen.

Im Verlaufe des Organisationsprozesses wird das Gewebe von diesen Zerfallsmassen auf dem Weg der Phagocytose immer mehr gereinigt, während die vom eigentlichen Gewebe entfernten Stellen noch länger viele Leukocyten und deren Zerfallsmasse enthalten.

Die Histiocyten.

Die Histiocyten sammeln sich in der dem Fremdkörper nächstliegenden Serosapartie, zum Teil in den Fibrinmassen der Fremdkörper, wo sie mit Leukocyten zusammen eine dichte Zellmasse bilden. Es ist bemerkenswert, daß im Anfang dieses Stadiums die Gesamtzahl der polynukleären Leukocyten die Makrophagen übertreffen und die ersteren durch die Degeneration und den Nachlaß der Emigration sich vermindern. Die Histiocyten treten im Gegenteil immer mehr in die entzündeten Herde ein und vermehren sich durch Mitose. Sie bilden die Hauptzellelemente der entzündeten Herde, so daß in 4 Tage alten und noch ausgesprochener in 6—9 Tage alten Präparaten eine kolossale Ansammlung von Zellen in dem umgebenden serösen Gewebe und in dem neugebildeten Gewebe zustande kommt, die sich bis in die entfernteren Bezirke verfolgen lassen. Ihre Gesamtanzahl übertrifft jetzt in der Nähe der Fremdkörper die Zahl der Lymphocyten.

Die kleinste Form der Histiocyten ist kaum größer wie die der großen Lymphocyten und Leukocyten. Zum Unterschiede von den Lymphocyten färbt sich der Kern blasser und das schwach basophile Protoplasma enthält schon Karminkörnchen. In den mittelgroßen und großen Formen sind die Kerne mehr exzentrisch und größer. Ihre Einbuchtung ist, wie schon erwähnt, deutlicher geworden. Sie zeigen eine energische amöboide Bewegung, treiben Pseudopodien nach allen Richtungen und erhalten eine retikuläre Struktur des Protoplasmas (Fig. 6). Ihre Entstehung muß zum Teil dem Vorhandensein von Fett- und Lipoidtröpfchen zugeschrieben werden. Man kann wiederum eine ununterbrochene Reihe von allenmöglichen Uebergangsformen, von den kleinen Histiocyten bis zu den großen feststellen.

Die Zellen haben ohne Ausnahme ein vital gefärbtes Granoplasma. Die Karminkörnchen treten als feine runde oder punktförmige Körner auf, nebenbei gibt es noch in größerer oder geringerer Anzahl grobe rote Körner. Ihre Verteilung unterliegt ebenfalls je nach den Zellen gewissen Schwankungen. In den mittelgroßen Formen, welche gewöhnlich lebhafteste Phagocytose zeigen, sind ausnahmslos zahlreiche Karminkörnchen zu sehen, und vor allem die großen roten. Die kleinen Zellen sind hingegen oft mit feineren Körnern angefüllt und in den großen, welche

außer den Karminkörnchen oft eine Menge heller Vakuolen enthalten, scheinen sie vermindert zu sein, im Vergleich mit den mittelgroßen.

Außer diesen gibt es noch andere Zelleinschlüsse, welche ihre Entstehung der phagocytären Tätigkeit verdanken. Sie bestehen bald aus Partikelchen, die durch Hämalaun dunkel gefärbt sind, bald aus anderen Zellelementen (Lymphocyten, Leukocyten) oder aus Zerfallsmassen von Gewebselementen, welche manchmal mit hellen Vakuolen abwechseln. Man sieht zeitweise auch solche Exemplare, in denen das Protoplasma die Karminkörnchen dicht im beschränkten Bezirk angehäuft hat. Es sind höchst wahrscheinlich phagocytierte Histiocyten, welche bei verminderten Lebensbedingungen von denselben Zellarten aufgespeichert werden. Die Zellen verfallen zum Teil der Degeneration, was vor allem in der Mitte der Fremdkörper zu beobachten ist. Sie verlieren vollständig die Karmingranulierung und bekommen dafür eine diffuse Rotfärbung des Zelleibes.

Merkwürdig ist das Verhalten der Karmingranulierung bei der Mitose der Histiocyten (Fig. 9. M.). Während der Mitose werden die Karminkörnchen oft (nicht immer) kleiner; die groben roten Tropfen sind seltener zu beobachten. Zwischen den Chromosomen fehlen sie vollständig, oder sie kommen als feine Körner in geringer Zahl vor, während sie in der vom Kern entfernten Randpartie des Protoplasma reichlicher zu sehen sind. Die Mitose der Histiocyten habe ich im Vergleich zu den Kontrollpräparaten verhältnismäßig selten gesehen. Ich glaube jedoch, trotzdem die Zellen nach der granulären Karmineinlagerung ihre Funktion (amöboide Bewegung, Phagocytose etc.) ungestört ausüben, daß sie zum Teil durch die Farbstoffspeicherung bis zu einem gewissen Grade beeinflußt werden. Das wird bestätigt durch die Vermutung von Suzuki, wonach gewisse Nierenepithelien durch die Karminspeicherung mehr oder weniger geschädigt werden.

Aus den eben erwähnten Tatsachen geht hervor, daß die Makrophagen in den entzündeten Herden zum Teil aus den im Gewebe präformierten Wanderzellen (Klasmatocyten, Histiocyten), zum Teil aus den Histiocyten des Blutes stammen. Während die Emigrationserscheinungen der polynukleären Leukocyten im früheren Stadium am stärksten auftreten, zerfallen sie jetzt vielfach in den entzündeten Partien. Die Histiocyten dagegen wachsen immer mehr auf Kosten der zerfallenen Gewebselemente. Die kleinen Zellen werden größer und durch die Mitose liefern sie wiederum kleine Formen. Der Größenunterschied zwischen den hämatogenen und histiogenen Histiocyten ist somit bald verloren gegangen. In der ganzen Reihe der Entwicklung haben die Zellen die Karmingranulierung, welche erst bei der Degeneration verschwindet.

Die Lymphocyten und Plasmazellen.

Die beiden Zellformen, die konstante Bestandteile des serösen Gewebes sind, scheinen sich auch in dem entzündeten Gewebe zu vermehren, wenn auch sie in diesem Stadium geringer sind, als im Endstadium.

Die bekannten Formen der kleinen und großen Lymphocyten zeigen keine Karminkörnchen. Der Kern ist rund-oval. Bei den großen Lympho-

cyten ist er mehr bohnenförmig, mit einer rudimentären Einkerbung. Er färbt sich intensiver durch Hämalaun, indes das Chromatingerüst, wie dasselbe der Histiocyten, dichter gelagert ist. Das schmale Protoplasma umsäumt den Kern, was bei den großen mit mehreren stumpfen protoplasmatischen Auswüchsen deutlicher zutage tritt. Die Basophilität ist gewissen Schwankungen unterworfen und hat oft einen perinukleären Hof.

Wenn man nun einen Uebergang von den großen Lymphocyten zu den kleinen Histiocyten herstellen will, wie er von Tschaschin neuerdings bei der vitalen Blaufärbung mit Goldmanns Farbstoffen vermutet wurde, so scheint es ja nicht unmöglich, daß die kleineren Lymphocyten größer geworden sind und sich zu den kleinen, fein gekörnten Histiocyten umgewandelt haben. Es befinden sich jedoch in den entzündeten Herden in allen Präparaten dieses Stadiums große und kleine Lymphocyten. Ihre Anzahl ist nicht geringer geworden als im Anfangsstadium, trotzdem die Emigrationserscheinungen der Blutelemente bedeutend abgenommen haben. Wenn die Schwammstückchen mit denjenigen Stellen des Netzes verkleben, bei denen eine zahlreichere Ansammlung von präexistierenden Lymphocyten und Plasmazellen zu beobachten ist, so werden die lymphocytären Zellen wenigstens zum großen Teil in den 4—7 Tage alten Präparaten nicht zu Histiocyten umgewandelt. Der Umwandlungsprozeß, wenn er tatsächlich stattfinden kann, mußte deswegen ganz langsam geschehen, und zwar würde nur ein Teil der ungekörnten Lymphocyten zu Histiocyten umgewandelt werden. Die unterscheidenden Merkmale beider Arten bestehen darin, daß die Histiocyten eine intravitale Karmingranulafärbung besitzen im Gegensatz zu den Lymphocyten und Plasmazellen, welche trotz der lokalen Karmininjektion nie eine rote Körnelung haben.

Die Riesenzellen.

Ueber die Herkunft und Genese der Riesenzellen bei der durch Fremdkörper hervorgerufenen Entzündung und Tuberkulose liegen eine Reihe eingehender Untersuchungen vor, so von Langhans, Metschnikoff, F. Marchand, Ribbert, Yamagiwa, Maximow, Manasse, Krückmann, Meyer, Büngner, Arnold, Weigert, Naegeli, Sudatkewitsch, Hironaka etc.

Man kann schon bei 3 Tage alten Präparaten beobachten, daß mehrere Makrophagen dicht in der Umgebung von Schwammbalken zusammenliegen und der Prozeß der Riesenzellenbildung begonnen hat. In den darauffolgenden Stadien werden die Schwammbalken von noch zahlreicheren Histiocyten von allen Seiten umgeben. Ferner bilden sich hin und wieder Gruppen von Histiocyten derart, daß sie in mehreren unregelmäßigen Schichten die Schwammbalken umsäumen. Die innersten, welche dicht an der Fläche der Schwammbalken liegen, sind meist spindelförmig oder haben langgezogene verschiedenartige Formen, welche sich mit langen, dicken Protoplasmaausläufern dem Fremdkörper anlegen. In den äußersten Schichten werden die Zellen allmählich rundlich, jedoch sind sie wegen ihrer dichteren Anhäufung durch Seitendruck polygonal gestaltet. Jedenfalls verbinden sich die dicht nebeneinander liegenden Zellen vielfach mit ihren Ausläufern; diese gehen ohne scharfe Grenze in das Protoplasma

über. Man muß oft zweifeln, ob die Zellen schon Riesenzellen sind, oder ob nur mehrere Histiocyten ohne wahrnehmbare Grenze nebeneinander liegen, denn die Beschaffenheit des Kernes und das Protoplasma ist unverändert geblieben. In seltenen Fällen konnte ich sogar im Protoplasma, zwischen den einzelnen Kernen in der Randpartie der Riesenzelle mehrere rudimentäre Streifen beobachten. Es ist höchst wahrscheinlich der Rest der Verschmelzung mehrerer Zellen, der im Zentrum der Zelle wieder verschwindet, wie schon viele Autoren (MANASSE, F. MARCHAND, E. MARCHAND, BÜNGNER, KRÜCKMANN, MAXIMOW, HIRONAKA u. a.) genauer beschrieben haben. Es treten auch zahllose runde Karmingranula, welche mit denen der einkernigen Histiocyten übereinstimmen, in den Syncytialzellen auf.

In 6—9 Tage alten Präparaten sieht man überall ausgebildete Riesenzellen und Syncytialzellenbildung; fast alle Schwammbalken sind von allen Seiten von ihnen umgeben (Fig. 8. Rz.). Sie werden andererseits auch nicht nur in der Umgebung der Schwammbalken, sondern auch im sonstigen neugebildeten Gewebe gebildet, wo zahlreiche Makrophagen (Histiocyten) scharenweise nebeneinander liegen. Es sind deswegen in diesen Präparaten alle möglichen Stadien der Entwicklung von Riesenzellen, von mannigfaltigster Größe und Gestalt zu beobachten.

Die Verteilung der roten Körnelung zeigt in den ausgebildeten Riesenzellen gewisse Abweichungen. In den kleinen Formen, die mehrere Kerne haben, verteilen sich die roten Körnchen fast gleichmäßig über das ganze Protoplasma, während sie manchmal in der Peripherie oder im Gegenteil in der Mitte der Zellen geringer werden, sogar völlständig fehlen, so daß der Zelleib homogen aussieht. Aus diesem ausgebreiteten Zelleib treten überall Pseudopodien verschiedener Größe auf, welche gewöhnlich aus einem körnerarmen hyalinen Exoplasma bestehen.

Je umfangreicher die Riesenzellen werden, um so mehr tritt diese unregelmäßige Verteilung der roten Körner hervor (Fig. 20). In gewissen Teilen des Zellprotoplasmas, wo es einen deutlichen retikulären Bau hat, kommen sie in zahlreichen Mengen vor, während ein homogener Teil ungekörnt bleibt. Diese unregelmäßige Verteilung der Karminkörnchen in den ausgebildeten Riesenzellen bedingt wenigstens zum Teil den Funktionszustand der Zelle. MAXIMOW beobachtete schon, daß eine große Menge des hyalinen Exoplasma stets auf derjenigen Seite der „Polyblasten" oder der Riesenzellen angehäuft ist, welche der Richtung der Zellbewegung entspricht.

Eine genaue Betrachtung zeigt uns jedoch, daß die Riesenzellen nach der Verschmelzung einzelner Zellelemente eine Verringerung der Karmingranula aufweisen; zu bemerken ist jedoch, daß ihre Anzahl im Vergleich mit der zu den Fibroblasten stets zahlreicher ist. Die jungen Riesenzellen, bei welchen noch Spuren der Verschmelzung zu konstatieren sind, sind reich an Karminkörnern. Letztere sind rundlich, von verschiedenartigster Größe, stellen sich manchmal als grobe rote Tropfen vor. Die ausgebildeten Zellen zeichnen sich durch eine spärlichere Anzahl feinerer Karminkörnchen aus. Sie können sogar in manchen Stellen fehlen, so daß das Protoplasma homogener erscheint. Es ist natürlich möglich, daß dieser Zustand auch bedingt ist durch ein zufälliges Abtrennen des körner-

armen Teiles einer größeren Riesenzelle. Dies läßt sich durch genauere Beobachtung an Serienschnitten bestätigen. Ferner kann, wie wir gesehen haben, die Gesamtanzahl der roten Körner je nach den einzelnen mononukleären Makrophagen Abweichungen zeigen. Da alle Makrophagen ohne Unterschied zur Bildung von Riesenzellen verwendet werden können, so kommt es, daß eine der entstandenen Riesenzellen von Anfang an reich an Karminkörnern ist, während eine andere hingegen verhältnismäßig wenig besitzt. In Präparaten von vorgeschrittenen Stadien sieht man immerhin eine Anzahl körnerarmer alter Riesenzellen neben frisch entstandenen mit roten Massen ausgefüllt.

Die Kerne der Riesenzellen sind meist rund oder oval, außerdem finden sich Uebergänge zwischen ihnen und den ursprünglichen mononukleären Histiocyten. Im entwickelten Zustand ist die Beschaffenheit der Kerne oft geändert; manchmal sind sie kleiner und chromatinreicher und färben sich deshalb etwas dunkler. In manchen Exemplaren sind sie hingegen durchschnittlich umfangreicher geworden, als die mononukleären Makrophagen. Das Chromatingerüst wird dann lockerer, blasser, die Nukleolen immer schärfer. Diese letztgenannten Kerne treten häufiger in den Riesenzellen auf bei der Fremdkörperentzündung des intramuskulären Bindegewebes (Kapitel A. V. 2) als in dem serösen Gewebe, obwohl beide Zellformen in einer Riesenzelle gleichzeitig nebeneinander vorkommen können.

Die Kerne der Riesenzellen liegen bekanntlich unregelmäßig im Zellprotoplasma, wo sie bald in dichten Haufen in der Mitte der Zelle, bald in der Peripherie oder in der Polgegend zusammengedrängt sind, bald ganz regellos über das Protoplasma zerstreut sind. Zwischen den Kernhaufen und den granulierten Partien des Protoplasmas ist keine nennenswerte Beziehung nachzuweisen. Wie C. Meyer und Hironaka beschrieben, liegen die Kerne der Riesenzellen in der Umgebung des Fremdkörpers. Sie sind aber oft vom Fremdkörper abgewandt. Die Verteilung der Kerne ist somit nur zum Teil von der Lage der Fremdkörper abhängig. Auf der anderen Seite sieht man manchmal solche Riesenzellen, die in allen morphologischen Beziehungen mit den Langhansschen Riesenzellen im tuberkulösen Granulationsgewebe übereinstimmen. Die Langhansschen Riesenzellen sind deswegen gar keine spezifischen Zellen, und für ihre Entstehung ist nicht immer eine spezifische Einwirkung der Bacillen notwendig (Naegeli).

Als Zelleinschlüsse sieht man außer den Karminkörnchen manchmal Zellelemente (Leukocyten, Lymphocyten) oder Zerfallsprodukte der Gewebszellen, ferner helle Vakuolen von verschiedenartiger Größe, wie man sie bei den mononukleären Histiocyten beobachtet.

Diese durch Verschmelzung entstandenen Makrophagen nehmen stets durch Anlagerung neuer Zellelemente in ihrem weiteren Umfang zu, was schon von vielen Autoren beschrieben wurde. Man sieht manchmal dicht neben ausgebildeten Riesenzellen, welche die Schwammbalken teilweise oder vollständig eingeschlossen haben, einzelne Histiocyten. Das Protoplasma berührt sich dabei so dicht, daß man gar keine scharfe Begrenzung mehr auffinden kann. Die Erscheinung wird deutlicher, wenn das Protoplasma der Riesenzellen in den betreffenden Stellen nur spärliche feine

Karminkörnchen enthält, so daß das stark granulierte Cytoplasma der Mononukleären unter allmählicher Abnahme der Körnelung in die Riesenzelle übergeht.

Bei der Degeneration oder Nekrose gehen die roten Körnchen aus dem Zelleib der Riesenzellen verloren. Wenn sie in spärlicher Anzahl zurückbleiben, so erscheinen sie blasser und haben ein gequollenes Aussehen. Das Protoplasma hat durch das Auftreten zahlreicher heller Vakuolen wabige Struktur erhalten und färbt sich diffus rot. Die Kerne sind oft pyknotisch, zerfallen zu scholligen Massen oder sehen mit unregelmäßig gezackten Umrissen wie geschrumpft aus. Diese degenerierten Exemplare befinden sich zahlreich in den vom serösen Gewebe entfernten Stellen, wo sie mit anderen Detritusmassen regellos zusammen liegen.

Ich komme jetzt zu der schwierigen Frage, welche so oft diskutiert worden ist, nämlich ob die Riesenzellen außer durch Verschmelzung einzelner kleinerer Zellen auch durch Kernvermehrung ohne Protoplasmateilung entstehen. Zweifellos ist festzustellen, daß der Verschmelzungsprozeß bei der Entstehung der Fremdkörperriesenzellen die größte Rolle spielt. Mitosen werden stets vermißt. Dagegen sind oft kleine dunkelgefärbte Kerne in den Riesenzellen zu beobachten, welche in zusammenhängenden Reihen oder in dichten Häufchen zusammenstehen. Die Gesamtzahl der Kerne scheint häufig tatsächlich die Protoplasmamenge zu überwiegen. Hier und da sieht man außerdem höchst zweifelhafte Bilder von direkter Kernteilung. Aus diesen Tatsachen möchte ich in Uebereinstimmung mit vielen Autoren, namentlich MANASSE, KRÜCKMANN, MAXIMOW, HIRONAKA u. a. annehmen, daß die Riesenzellen hauptsächlich durch die Verschmelzung kleiner Elemente entstehen und die wirkliche Kernvermehrung durch Amitose zustande kommt, wenn auch die letztere gewiß von untergeordneter Bedeutung ist.

Die Fremdkörperriesenzellen sind also Makrophagen mit gleichen biologischen Eigenschaften wie die Mononukleären. Die Eigenschaft der Karmingranulation bleibt erhalten. Nach der Untersuchung von F. MARCHAND treten die Riesenzellen um so zahlreicher auf, je schwerer resorbierbar der Fremdkörper ist. Die mononukleären Makrophagen (Histiocyten) fungieren in Form größerer Makrophagen, die die Zerfallsmassen der Gewebselemente aus den entzündeten Herden wegnehmen. Die beiden Zellen gehören demgemäß zu den histiocytären Makrophagen.

MARCHAND, MAXIMOW und ihre Schüler machten keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Makrophagen und den Lymphocyten. Die Anwendung der Vitalfärbung zeigt uns, daß die Lymphocyten, soweit als solche erkennbar, ferner die Plasmazellen, sowie die Mastzellen keinen Anteil an der Riesenbildung nehmen. Alle diese Zellen haben in den entzündeten Herden weder eine phagocytische Tätigkeit, noch ein vital gefärbtes Granuloplasma. Sie werden nur gelegentlich als Zelleinschlüsse in die Riesenzellen aufgenommen, jedoch sind es keine dauernden Bestandteile. Trotzdem sie zufällig dicht an der Oberfläche der Makrophagen liegen, kommt es zu keiner Verschmelzung des Protoplasma. Die distinkte Begrenzung der beiden Zellformen wird durch die lebhafte Karmingranulierung der Makrophagen deutlicher. Die Fibroblasten bleiben bei diesem Vorgang isoliert und scheinen bei der Verschmelzung der Makrophagen keine Rolle

zu spielen. Diese Fibroblasten stellen sich tatsächlich als die sogenannten MAXIMOWschen Riesenfibroblasten dar. Ob sie sich jedoch zu den Riesenzellen mit mehreren Kernen umwandeln, ist nicht wahrscheinlich. Ferner sehen wir in diesem oder in einem späteren Stadium Gruppen mehrerer Fibroblasten in den neugebildeten Herden, welche dicht zusammentreten und sich aufeinander lagern und mit ihren protoplasmatischen Ausläufern vielfach miteinander anastomosieren. Ein Fortsatz einer Zelle kreuzt sich mit demselben einer anderen, die beiden vereinigen sich innig mit ihren einander berührenden Flächen. Andere Fortsätze kommen sogar an der Oberfläche der Hauptprotoplasmamasse von benachbarten Fibroblasten vor. Die Grenze einzelner Fibroblasten ist oft nur mit Mühe oder gar nicht mehr wahrzunehmen. Die einzelnen Fibroblasten behalten die charakteristische Struktur des Zelleibes. Ihr Granuloplasma enthält in der Mehrzahl auch feine rote Karminkörner. Dieses Bild kommt jedoch bei meinen Versuchen viel seltener vor, als die Verschmelzung der histiocytären Makrophagen. Man könnte den Eindruck bekommen, daß eine Verschmelzung der Fibroblasten zustande kommt, obwohl eine weitere Entwicklung, eine echte Umwandlung der Fibroblasten zu Riesenzellen meines Erachtens noch nicht festzustellen ist. Es besteht kein Uebergangsbild zwischen den ausgebildeten histiocytären Riesenzellen und den Fibroblasten.

Gefässneubildung.

Im Anfang der Entzündung hat die Emigration der Leukocyten aus den erweiterten Gefäßen in das Serosagewebe in die nächste Umgebung des Fremdkörpers stattgefunden. Das Gewebe wird somit von kolossalen Mengen Leukocyten infiltriert. Eine andere wichtige Rolle spielen außer dem Emigrationsprozeß die Gefäße, weil die Adventitiazellen (Histiocyten in der Adventitia), welche sich in den tâches laiteuses zahlreich entwickelt haben, ebenso wie die Fibroblasten auf den Entzündungsreiz hin sich abrunden. Sie bewegen sich als wandernde Elemente aus der adventitialen Gefäßscheide nach den Fremdkörpern zu, wie es von F. MARCHAND und seinen Schülern ausdrücklich betont wurde.

Eine mehr oder weniger reichlich im späteren Stadium der Entzündung auftretende Erscheinung ist der Neubildungsvorgang der Gefäße. Nach mehreren Untersuchungen von GOLUBEW, ARNOLD, YAMAGIWA, MARCHAND ZIEGLER, CORNIL, MAXIMOW etc. ist mit größter Sicherheit festgestellt worden, daß die neuen Gefäße durch die Proliferation der präexistierenden Gefäßzellen erzeugt werden. Der entzündliche Reiz wirkt dabei als positiv chemotaktischer Reiz auf die Endothelzellen der Gefäße ein, dadurch kommt die Vaskularisation der Fibrinmassen zwischen den Schwammbalken zustande.

Das Aussehen und die Form der Gefäßsprossen ist recht mannigfaltig. In irgendeinem Teil der Wand präexistierender Gefäße oder auch von neugebildeten Gefäßen buchten sich zuerst die Endothelzellen nach außen vor, wie ja schon oft beschrieben wurde. Die Endothelzellen sind jetzt protoplasmareicher geworden und treiben protoplasmatische Ausläufer nach den verschiedenen Richtungen. Die Kerne werden rund oder nehmen

je nach der Zellform mannigfaltige Gestalt an. Durch die fortwährende Teilung der Endothelzellen und durch die Dehnung des Zellkörpers treten neue feine hohle Gefäßsprossen in die entzündeten Herde ein, welche in verschiedener Knickung und Biegung unter steten Anastomosen sich aus dem umgebenden serösen Gewebe in die Fibrinmassen vorschieben.

Das Lumen der neugebildeten Gefäße ist überall von einer Endothelbekleidung abgegrenzt, enthält aber schon Blutelemente (Fig. 9 u. 10). Neben den Erythrocyten sieht man zuweilen die lebhaft rot granulierten Histiocyten (Fig. 10). Das neue Gefäßlumen ist bald breit und bald eng, welche Verengerungen durch Knickung der Gefäße und zum Teil auch durch die Auftreibung der protoplasmareichen Endothelzellen zustande kommt. Ihr Kern ist jetzt oval und in weniger gespanntem Zustand, er ragt in das Lumen hervor. Die Kerne liegen manchmal in gewissen Abständen sehr nahe zusammen, bilden eine zusammenhängende Zellmasse, so daß das Lumen des Gefäßrohres kaum sichtbar ist.

Ich habe schon im Kapitel A. II. hervorgehoben, daß manche der gewöhnlichen Gefäßendothelien nach wiederholten intravenösen Karmineinverleibungen eine spärliche Anzahl roter feiner Karminkörnchen aufwiesen. Die neugebildeten Gefäßendothelien enthalten auch runde Körner, welche im Vergleich zu denen des normalen Netzes mehr oder weniger zahlreich erscheinen. Tschaschin beobachtete auch feine blaue Granula in den Endothelzellen der neugebildeten Gefäße. Wie ich später (Kapitel B) nach intravenöser Injektion von Tuschepartikelchen beobachtete, zeigen diese neuen Gefäßendothelien oft gesteigerte Phagocytose, wenn sie auch niemals so intensiv ist.

Die neuen Gefäße stehen stets mit denselben Zellen der präexistierenden Gefäße im Zusammenhang. Sie können niemals, wie von manchen Forschern früher angenommen wurde, aus ihren Zellverbänden sich loslösen, wie es bei den Klasmatocyten und Fibroblasten der Fall ist. Bei den durch Vitalfärbung gewonnenen Präparaten fand ich nie eine Verschmelzung der Gefäßendothelzellen mit den Klasmatocyten, Riesenzellen, Fibroblasten. Die Verbindung der Gefäßendothelien ist untereinander stark ausgeprägt, so daß diese Zellen nicht zur Phagocytose frei werden können. Sie stellen aber doch eine differenzierte Zellart dar, die bei der Proliferation in zusammenhängendem membranös angeordnetem Zustand Schläuche bilden, wie schon Maximow mit Recht hervorgehoben hat.

In der jungen organisierten Fibrinschicht der Schwämmchen liegen die Fibroblasten in verschiedenartiger Richtung und haben langgestreckte Formen. Die Richtung der Gefäßsprossen stimmt oft mit der Richtung der vorangehenden Fibroblasten genau überein. An anderen Stellen liegen die lang ausgezogenen Fibroblasten den neuen Gefäßsprossen an. Die protoplasmatischen Ausläufer der Fibroblasten entspringen dann in schräger Richtung und schmiegen sich dicht an der Außenfläche der neuen Gefäßendothelien an.

Die Beteiligung der Histiocyten bei der Neubildung der Gefäßadventitia läßt sich mit Hilfe der Vitalfärbung am schönsten verfolgen, da etne elektive granuläre Karminspeicherung in den betreffenden Zellen erzeugt wird. Im mittleren Stadium kommen sie oft in abgerundeter Form in der Adventitia der neugebildeten Gefäße vor, welche bei der nach-

folgenden Vernarbung sich in langgestreckte Formen verwandeln, und die Anlage der Adventitiazellen von neuen Gefäßen bilden. Sie treten in Ketten oder Reihen auf, und können auch in einem umschriebenen Bezirk fehlen. Ferner können sie neben den Fibroblasten liegen, welche sich der Gefäßwand von außen anschmiegen.

Ein Teil der neugebildeten Gefäße bildet sich in diesem Stadium, zahlreicher noch im Narbenstadium zurück. Die Gefäßendothelien ähneln, wie MAXIMOW schon schilderte, teilweise bei ihrer Rückbildung den im Gewebe vorhandenen Makrophagen. In den Aesten der neugebildeten Gefäße tritt dabei irgendwo ein Verschluß des Lumens ein. Die stark gespannte dünne Protoplasmamembran der Endothelzellen, welche das Lumen des Gefäßes abgrenzen, sind eingezogen und stellen dickleibige Zellen dar. Die Reste der Blutelemente, welche früher das Gefäß ausgefüllt haben und jetzt der Degeneration anheimgefallen sind, werden von diesen Endothelzellen umschlossen. Die Endothelzellen sind den Makrophagen sehr ähnlich, da beide Zellarten Blutelemente enthalten. Der Kern der Endothelzellen verändert sich oft dabei in Form und Gestalt, indem er aufgequollen oder pyknotisch geworden ist. Wird mehrmals Farblösung injiziert, dann differenzieren sich die beiden genannten Zellformen ziemlich scharf voneinander. Die Endothelzellen der atrophischen Gefäße enthalten gar nicht oder nur eine äußerst spärliche Anzahl feiner roter Körner, sogar ihr Protoplasma ist manchmal diffus rot, also im Absterben begriffen. Die echten Makrophagen sind im Gegenteil dazu mit roten Körnchen angefüllt. Ich habe absichtlich darauf hingewiesen, daß sich die Vitalfärbung zum Zweck der Zelldifferenzierung sehr eignet, besonders um die beiden in Form und Gestalt einander ähnlichen Zellarten durch ihre spezifische Eigenschaft der Farbstoffspeicherung voneinander abzutrennen.

c) Endstadium (Narbenstadium).

Die vom Rand her eingewucherten Gewebspartien reichen bis zur Mitte der Fremdkörper. Der im Anfang so stürmisch begonnene Organisationsprozeß zeigt mit der Zeit ein immer langsameres Tempo. Im Verlaufe der Zeit werden die Schwammstückchen resorbiert und das Hineinwachsen des Gewebes dadurch begünstigt. Endlich erreicht die Proliferation des gefäßhaltigen Bindegewebes das Zentrum der Schwammstückchen.

In der äußeren Schicht, nämlich in der der Kapsel zunächst liegenden Gewebspartie, finden sich Fibroblasten, die reichliche Fibrillenbildung zeigen. Sie liegen mit ihren Längsseiten aneinander, so daß die Fremdkörper durch eine Schichtung der Fibroblasten abgekapselt werden. In 20 Tage alten Präparaten sind in dieser Schicht noch zahlreiche Makrophagen vorhanden, während sie in 80 und 100 Tage alten an Zahl geringer wurden. Ein echtes faserreiches Narbengewebe ist hier entstanden, während das neugebildete Gewebe in der entgegengesetzten, von der eigentlichen Serosa abgewandten Partie in einem zellreichen Zustand verblieb. Außerdem sieht man in vielen Stellen des Narbengewebes große Mengen von Lymphocyten und Plasmazellen etc., kurz gesagt sogenannte kleinzellige Infiltration.

Die Schwammbalken zerfallen allmählich in kleinere Stückchen, ihre Ecken sind abgerundet und werden zum Teil von den histiocytären Makrophagen eingeschlossen.

Die Fibroblasten.

Ueber die Fibrillenbildung herrschten bekanntlich zwei entgegengesetzte Anschauungen. Nach der ersten Anschauung (Kölliker, Merkel etc.) treten kollagene Fasern durch Differenzierung der Intercellularsubstanz auf, nach der anderen (Flemming, Reinke, Spuler, Ketterer, Zachariades, Ziegler, Lwoff, Maximow etc.) kommen sie durch Umwandlung des Zellprotoplasmas, nämlich durch die intracelluläre Fibrillenbildung zustande. Ueber den Verlauf der feineren Vorgänge gehen die Angaben der Autoren noch auseinander. Da die Vitalfärbung der Untersuchung dieses Gebietes keine neuen Gesichtspunkte gibt, so muß ich die Frage hier offen lassen.

Sicher ist aber, daß die Fibrillen im Anfange von dem Zellkörper gebildet werden. Im weiteren Verlauf werden sie nach und nach zahlreicher und dichter, bis man schließlich im Narbengewebe überall in der Grundsubstanz die nach den verschiedenartigen Richtungen verlaufenden Fibrillenbündel sieht. Besonders in der Nähe der Kapseln der 80 und 100 Tage alten Präparate, wo sich das älteste Narbengewebe findet, sind die kollagenen Faserbündel parallel der Oberfläche der Fremdkörper, d. h. in senkrechter Richtung zu dem Einwachsen des Gewebes angeordnet.

Im verhältnismäßig jüngeren Narbengewebe, z. B. in 20 Tage alten Präparaten, und in der Mitte der Fremdkörper von 80 und 100 Tage alten Präparaten sind die Fibroblasten, welche zwischen den in verschiedenen Richtungen einander kreuzenden Fibrillenbündeln liegen, schon einigermaßen ausgebildet. Es sind große platte Gebilde, welche meistens schichtenweise parallel der Oberfläche der Kapsel angeordnet sind. Die breiten platten Ausläufer, welche vom zentralen dreieckigen oder polygonalen Hauptprotoplasma entspringen, ziehen zwischen den Fibrillenbündeln durch und bilden Anastomosen mit den benachbarten Fibroblastenfortsätzen. Diese Fortsätze sind zwischen den Fibrillenbündeln zu dünnen, flachen Lamellen ausgebreitet, entspringen nicht nur vom Rande derselben, sondern auch von der oberen oder unteren Fläche. In der Mehrzahl der Zellen ist die feine Karmingranulierung zu sehen, welche manchmal bis in die breiten Ausläufer ausgestreut ist (Fig. 13 Fbl.). Da die Fibroblasten durch räumliche Anordnung in unregelmäßiger Weise verdrängt sind, ist der ovale Kern im allgemeinen länger, schmäler und platter, die Nukleolen kleiner und undeutlicher, das Chromatingerüst feiner geworden.

In dem fertigen Narbengewebe werden die Bindegewebsfibrillen immer dichter und die Zwischenräume, wo die Fibrillen liegen, enger und enger, so daß die Umrisse der Fibroblasten unter dem dicht verbundenen Geflecht von kollagenen Bündeln nicht mehr genau definiert werden können. Schließlich liegen sie in langgestreckter dünner membranöser Form in den Spalten der kollagenen Bündel. Der Kern erscheint in die Länge aus-

gezogen, seine innere Struktur bleibt im wesentlichen unverändert. Die spärlichen feinen Karmingranulis befinden sich im retikulären Protoplasma, besonders an den Enden der Kerne.

Die Histiocyten.

Die histiocytären Makrophagen, welche im letzten Stadium so zahlreich im neugebildeten Gewebe vorhanden gewesen sind, haben jetzt an Zahl abgenommen. Sie sind zum Teil zugrunde gegangen, zum Teil vielleicht durch die Saftströmung in andere Körperteile verschleppt worden. Die übrigen, welche im Gewebe zurückgeblieben sind, werden allmählich zu seßhaften Elementen.

In den vom serösen Gewebe entfernten Stellen, wo die Fibrillenbildung noch keinen so hohen Grad erreicht hat, sammeln sich große Makrophagen an, zum Teil auch Riesenzellen. Sie zeigen ebenfalls lebhafte Karmingranulierung und die Formen energischer amöboider Bewegungen. Ein Teil von ihnen verfällt jedoch zwischen den Fibroblastengerüsten der Degeneration. Sie erhalten dann mit dem Schwund der Karmingranulierung eine diffuse Karminverfärbung des Protoplasma.

Im alten von vielen Fibrillenbündeln durchflochtenen Gewebe sind viele Histiocyten schon zur Ruhe gelegt. Die verschiedenartigsten Formveränderungen kommen vor. Der Kern ist oft lang gezogen, oder geknickt, wegen der Umbiegung des Zelleibes. Die Größe und innere Struktur bleibt aber unverändert. Sie hat ein ziemlich dichtes Chromatinnetz und dieses verleiht dem Kern eine dunkle Färbung. Die abgerundeten Makrophagen sind jetzt an Zahl geringer geworden. Die Fortsätze der Zellen können verschieden groß sein und sie können sich in den verschiedensten Richtungen krümmen und verzweigen. Die Zellen haben sich in den Gewebsspalten zwischen den kollagenen Faserbündeln angepaßt. Sie haben polymorph gestaltete Kerne, welche in dem dichten alten Narbengewebe allseitig abgeplattet werden. Im Zellprotoplasma sind zahlreiche Karminkörnchen zu sehen, welche in diesem ruhenden Zustand mehr oder weniger verkleinert zu sein scheinen. Am Kern sind deutlich die Zentrosomen zu sehen. Die phagocytierten Zelleinschlüsse, welche aus den Leukocyten und Lymphocyten etc. bestehen, sind jetzt ziemlich verschwunden. Dafür treten aber runde gelblich-braune Pigmente in ihrem Zelleib besonders deutlich hervor. Manche Autoren halten sie für Derivate vom Blutpigment. Die Pigmentkörner haben gleiche Größe wie die Karminkörner und füllen mit diesen das Protoplasma dicht aus. In anderen Fällen kommen diese braunen Pigmentschollen in gehäuftem Maße in den im Adventitiateil der feinen Gefäße gelegenen Makrophagen vor. Die Fibroblasten, Lymphocyten und Plasmazellen scheinen keinen Anteil an der braunen Pigmentierung zu haben. In vielen Makrophagen sieht man noch einzelne feinere helle Vakuolen, die großen sind nach und nach verschwunden (Fig. 12 u. 13).

Diese seßhaften Histiocyten sind sowohl in der Beschaffenheit des Kernes, als auch des Granulaplasma ungemein charakteristisch. Sie fallen den Beobachtern schon bei schwächerer Vergrößerung wegen ihrer eigentümlichen Verteilung sofort auf. Die Histiocyten, welche im ruhenden

Zustand sessil geworden sind, liegen, wie die Klasmatocyten des normalen Bindegewebes, in der Richtung der Fibroblasten und der faserigen Zwischensubstanz.

Besonders interessant ist das Verhalten der Klasmatocyten in der Umgebung der neugebildeten Gefäße. Diese stellen ein einfaches Endothelrohr von mannigfaltiger Breite vor, und die kollagenen Fasern verlaufen in spärlicher Menge in ihrer Längsrichtung. Die Fibroblasten schmiegen sich bald an die Endothelzellen an, bald verlaufen sie, ohne eine innige Beziehung zu haben, den neuen Gefäßröhren entlang. Die Histiocyten häufen sich sehr zahlreich in den perivaskulären scheidenartigen Hohlräumen an. Da diese Zellen ihren Zelleib den lockeren Maschenräumen anpassen, sind sie nicht so regelmäßig und der Fläche nach ausgebreitet. Die Zellen zeichnen sich durch einen länglichen Zelleib mit Pseudopodien aus, welche wahrscheinlich zu stationären Fortsätzen werden und die auch manchmal miteinander in Verbindung stehen können.

Ein Teil dieser Zellen nähert sich der äußeren Fläche der Gefäßendothelien und plattet sich gegen dieselben ab. MAXIMOW beschrieb dasselbe Bild. Er sah ferner, daß der platte Zelleib dieser „Polyblasten" von den Endothelzellen nicht mehr abgegrenzt werden kann, besonders dann nicht, wenn diese Zellen die Polymorphie ihres Kerns einbüßen. Er ließ die Frage dabei offen, ob die „Polyblasten" tatsächlich als ein Bestandteil der Gefäßwand vollständig aufgenommen werden, damit sie auf solche Weise dem Wachstum der letzteren behilflich sein können. Die Untersuchung mittels Vitalfärbung zeigt uns am deutlichsten die ausgesprochene Differenz beider Zellen durch die spezifische Granulation. Ich möchte betonen, daß die Histiocyten sich nie zu den Gefäßendothelien verwandelten.

Wenn man also die beschriebenen Histiocyten an den neuen Gefäßen mit den Adventitiazellen des normalen Bindegewebes vergleicht, so sind sie in allen Beziehungen einander außerordentlich ähnlich. Nur sind die ersteren unregelmäßiger angeordnet und durch eine Polymorphie der Zellkörper charakterisiert. Die Histiocyten liefern also die Adventitiazellen der neugebildeten Gefäße, welche mit den Klasmatocyten des neuen Bindegewebes identisch sind. In diesem Sinne stimme ich durchaus mit den Angaben von MAXIMOW überein.

Die Lymphocyten und Plasmazellen.

Diese beiden Zellformen sind im mittleren Stadium der Organisation nicht zahlreicher als die Makrophagen aufgetreten. Sie haben sich aber im Verlaufe der Zeit bedeutend vermehrt.

Ihre Verteilung im Narbengewebe ist im Gegensatz zu den Makrophagen ganz unregelmäßig. Oft sieht man kolossale Mengen der Zellen um das Gefäß herum dicht nebeneinander. Diese Zellanhäufungen sind von der Umgebung scharf abgegrenzt, oder aber sie verteilen sich vereinzelt oder in kleinen Gruppen zwischen den kollagenen Fasern. Sie treten in geringerer Anzahl auch in den neugebildeten gefäßlosen Partien auf. Diese beiden Zellgruppen vereinigen sich an mehreren Stellen mit benachbarten Zellansammlungen. Dadurch wird ein umfangreiches Gebiet

der Narbe durch diese Zellen bedeckt und so entsteht die sogenannte „kleinzellige Infiltration" von verschiedenartiger Größe. Dabei sind die kleinen und großen Histiocyten, welche sich auch im Narbengewebe verteilen, an einigen Stellen mit den ungranulierten Lymphocyten und Plasmazellen vermischt, während sie an anderen isoliert für sich vorkommen.

Die Grundform der Plasmazellen scheint sphärisch. Sie besitzen manchmal ganz kurze stumpfe Vorsprünge in ihrer Oberfläche. Niemals entstehen aus ihnen lange dünne, noch verästelte Ausläufer, niemals strecken sie sich mit ihren Fortsätzen, wie die Histiocyten, in die Länge aus. Treten die Plasmazellen scharenweise zusammen und üben einen Druck aus, so scheint die Form des Zelleibes polygonal oder bogenförmig zu werden. Der Kern nimmt oft Radspeichenform an (Fig. 12 u. 13 Plz.). Er hat eine exzentrische Lage und ist kleiner und dunkler gefärbt als der der Histiocyten. Ferner befinden sich die allbekannten großen und kleinen Lymphocyten zwischen den Plasmazellen. Untersucht man nun die Schnitte nach der Färbung mit Methylgrünpyronin oder polychromem Methylenblau (Fig. 12), so kann man eine ununterbrochene Reihe von Uebergangsformen von Lymphocyten zu typischen Plasmazellen Marschalkos feststellen.

Die Histiocyten, die sich in den Anhäufungen der Lymphocyten und Plasmazellen befinden, sind meist größer, haben langgestreckte Form und liegen in besonderer Weise an den Gefäßen. Die ungranulierten Zellkörper in den Plasmazellen und Lymphocyten haben keine Neigung zur Verschmelzung. An einigen Stellen sind kleine runde Formen zu sehen, die eine lebhafte Karmingranulierung haben; der heller eingekerbte Kern spricht für die Tatsache (Fig. 12. Hst.), daß die Zellen zu einer anderen Zellart gehören. Natürlich ist es sehr schwierig, die einzelnen Zellarten unter solchen Scharen freigelegener mononukleärer Zellen, welche ohne Gewebsanordnung liegen, durch gewöhnliche Färbungsmethode auseinander zu halten.

Ich halte in dieser Arbeit den von der Mehrzahl der neueren Autoren eingenommenen Standpunkt für vollkommen gerechtfertigt, wie C. Sternberg sagte, nur jene Zellen als Plasmazellen im engeren Sinne anzusprechen, welche dem von Marschalko und Jadasson scharf charakterisierten Gebilde entsprechen. Schaffer faßte genau so in seinem Sammelreferate den Begriff der Plasmazellen: „Der große rundliche, bei dichter Zellagerung durch gegenseitige Abflachung stets polyedrische, aber scharf begrenzte Zelleib, der verhältnismäßig kleine, meist runde, chromatinreiche, aber stark färbbare Kern mit den 5 bis 8 der Kernmembran dicht anliegenden Zentrosomen, der nahezu stets exzentrisch gelegen ist, und der in dem dichten Protoplasma helle, wie eine Vakuole erscheinende, dem gegen die Zellmitte zugewendeten Kernumfang aufsitzende Hof, sind prägnante Merkmale, welche in ihrer Gesamtheit keiner anderen Zellart zukommen. Nimmt man dazu noch die auffallende Basophilie des Protoplasmas, die von jener der meisten Zellen ganz verschieden ist, so kann man wohl von einer gut definierbaren Zellart sprechen." Starke Basophilität des Protoplasma ist bekanntlich keineswegs für die Plasmazellen spezifisch, da die jungen Fibroblasten und die Histiocyten sich manchmal stark basophil färben.

Die Riesenzellen.

In dem jungen Narbengewebe, d. h. in den vom eigentlichen serösen Gewebe entfernten Stellen, wo das Bindegewebe lockerer gebaut ist, sieht man in diesem Stadium noch zahlreiche Riesenzellen, welche im alten fertigen Narbengewebe immer mehr an Zahl abnehmen. Die entwickelte fibrilläre Grundsubstanz umschließt dort das Protoplasma einer Riesenzelle von allen Seiten, so daß sich der Zellkörper der Form der umgebenden Spalträume anpaßt und daher ganz unregelmäßig eckig geworden ist. Die Riesenzellen verfallen jetzt durch Ernährungsstörung der Degeneration und der Atrophie, welche durch Druckwirkung der umgebenden Grundsubstanz und durch mangelhafte Ernährung hervorgerufen werden. Die Karminkörnchen sind verloren gegangen und das diffus rotgefärbte Protoplasma sieht homogen aus oder zeigt wabige Struktur an, weil es mit vielen hellen Vakuolen angefüllt ist. Der Kern schrumpft oft deutlich ein, wird pyknotisch und verwandelt sich in mehrere klumpige Partikel, welche durch das Karmin rot gefärbt werden. Endlich verfallen die ganzen Zellen in blaßrot gefärbte körnige Massen, welche wiederum von anderen histiocytären Makrophagen aufgenommen werden. Im veralteten Narbengewebe (Alter 80 und 100 Tage) sieht man fast gar keine Riesenzellen mehr. Die Riesenzellen haben bekanntlich bei der Entzündung die Rolle der Cytophagen. Sie sind jedoch kein dauernder Bestandteil des neugebildeten Gewebes und gehen nach dem Ablauf der Entzündung rasch zugrunde.

Zum Schluß möchte ich hinzufügen, daß die so zahlreich vorkommenden Lymphocyten und Plasmazellen auch in diesem Stadium eine vollkommene Unabhängigkeit von den Riesenzellen zeigen, ganz abgesehen davon, daß die letzteren Zellen zeitweise von den großen Freßzellen aufgenommen werden. Es ist keine Verschmelzung der Lymphocyten und Plasmazellen mit den Riesenzellen nachzuweisen.

d) Das Verhalten der Deckzellen seröser Höhlen bei der Entzündung.

Das Untersuchungsmaterial bestand aus den oben erwähnten Kaninchen, welchen die Schwammstückchen in die Bauchhöhle gebracht wurden. Außerdem fand sich zufällig ein an Pericarditis erkranktes Kaninchen, welches während 7 Tagen alltäglich 7 ccm Lithionkarminlösung intravenös injiziert erhielt (Versuch No. 43). Das Pericard war überall verdickt und an mehreren Stellen mit den Fibrinmassen des Epicardium verklebt. Die Entzündung hatte sich bis zur Pleura des linken Unterlappens der Lunge fortgepflanzt. Auf der Schnittfläche der linken Lunge sah man mehrere reiskorngroße hepatisierte Stellen, welche sich auch durch eine intensiv rote Farbe auszeichneten. An diesem Herzen fanden sich übrigens sehr verschiedene Stadien des Prozesses nebeneinander, so daß man in der Lage war, die fortschreitende Veränderung der Deckzellen zu verfolgen. In dem frühen Stadium der Entzündung bildete die Fibrinmembran zackige oder zottige Vorsprüuge, welche miteinander in ganz unregelmäßiger Weise in Verbindung treten. Diese wachsen zu einer größeren miteinander zusammenhängenden Lamelle aus, welche den Deckzellen dicht anliegt oder stellenweise von denselben etwas abgehoben ist. Die Membran sandte feine Fortsätze des Fibrins zwischen die Endothelzellen. In anderen Stellen waren die Deckzellen vollständig zugrunde gegangen, so daß die Fibrinmembran

direkt dem subendothelialen Bindegewebe anhaftete. Die Grenze der beiden Schichten wurde jedoch in diesem Stadium durch eine scharfe, leicht wellige Linie gebildet. An manchen Stellen bleiben Reste von Deckzellen erhalten; in der Umgebung umschriebener Bezirke, wo keine Fibrinauflagerung zu sehen war, blieben die Deckzellen erhalten. Sie ließen eine gewisse Schwellung und Lockerung des Zusammenhangs der einzelnen Zellen unter sich und mit der bindegewebigen Unterlage erkennen. Bildet sich Fibrin unterhalb der Deckzellen, so wird es gewöhnlich in Form von Fäden oder großer unregelmäßig gestalteter Klumpen beobachtet. Es steht dann mit seinen zartfädigen Fortsätzen mit den Fibrinlamellen, welche die Oberfläche des Pericards bedecken, im Zusammenhang. Die Deckzellen werden dabei durch Fibrinmassen verdrängt oder geraten in Unordnung. Sie zeigen oft Desquamation oder Degeneration. Die Gefäße der Serosa siud stark gefüllt, die Bindegewebsfasern durch das vorhandene Oedem aufgelockert. Das seröse Gewebe wird überall von Leukocyten und Makrophagen infiltriert.

Die späteren Stadien der Entzündung unterscheiden sich von dem akuten Prozeß in sehr charakteristischer Weise. Sie zeigen eine unregelmäßig höckrige Grenze zwischen Fibrinauflagerung und Serosagewebe, welches durch das überall vorwuchernde junge Bindegewebe ersetzt ist. Die Gefäßsprossen dringen jetzt vom serösen Gewebe unter Begleitung von Bindegewebszügen in die Auflagerung hinein. Das gefäßhaltige Bindegewebe substituiert allmählich im weiteren Verlauf das Fibrin. Diesen Vorgang habe ich schon in den vorhergehenden Abschnitten genauer beschrieben.

Die Degeneration und Neubildung von Deckzellen geht auch bei der Einheilung blander aseptischer Schwammstückchen im wesentlichen gleichartig vor sich, wie bei der Perikarditis. Vergleicht man also diese Fälle, so kann man sicher das Verhalten der Deckzellen bei der Entzündung kennen lernen.

Die Rolle, die die Deckzellen, welche auch als Epithelzellen oder Endothelzellen bezeichnet werden können, bei der Entzündung des serösen Gewebes spielen, ist noch keineswegs sichergestellt. Eine genaue chronologische Literaturangabe über diese Frage ist in der neuen Arbeit von Schott enthalten. Es unterliegt jedoch keinem Zweifel, daß diese Zellen bei der Entzündung zum Teil verloren gehen und durch Proliferation der zurückgebliebenen Zellen wiederhergestellt werden. Ob die Zellen außerdem noch andere Veränderungen erfahren können, darüber sind die Meinungen der Autoren verschieden. Kolossow, v. Brunn gehören zu denjenigen Autoren, welche die Deckzellen als streng spezifisch differenzierte Epithelzellen betrachten und die Möglichkeit der Umwandlung zu anderen Zellarten ablehnen. Nach ihnen ist ein Uebergang zwischen den Deckzellen und Fibroblasten in der einen wie in der anderen Richtung auszuschließen. v. Büngner hielt auch einen prinzipiellen Unterschied aufrecht zwischen den Fibroblasten und Deckzellen, wenn auch beide Arten auf entzündlichen Reiz hin wanderungsfähige Elemente liefern können. Marchand beschreibt an den Deckzellen Ortsveränderung, sowie die Fähigkeit der Phagocytose. Er trennt jedoch die Zellen durch ihre Spezifität von den „großkernigen Phagocyten" und den adventitiellen Zellen. Die obengenannten Zellen lassen sich aber im Exsudate nur sehr schwierig von einander unterscheiden. Nach Marchand sind die Deckzellen verschieden von dem Lymphgefäßendothel. Sie können fibrilläres Bindegewebe, aber keine lymphoiden Elemente bilden. Möckeberg stellt eine scharfe Trennung zwischen den Deckzellen und Fibroblasten auf. Die

präxistierenden Deckzellen gehen bei der Entzündung der serösen Höhle zum Teil zugrunde, während die zurückgebliebenen sekundär durch die Volumzunahme und Loslösung von ihrem Zellverbande in das Esxudat übergehen. Die letzteren Zellen unterscheiden sich im Gegensatz zu den ersteren nicht mehr von zahlreich aus der Pleura ausgewanderten einkernigen Wanderzellen. HELLY ließ die mononukleären Exsudatzellen aus den lymphocytären Zellen entstehen und schließt die Beteiligung der Deckzellen von der Bildung der Makrophagen aus.

Eine davon ganz verschiedene Ansicht hat RENAUT. Nach seiner Meinung sind die einkernigen Makrophagen des serösen Exsudates spezifische Zellen in der Entwicklung der rhagiocrinen Bindegewebszellen. Sie lagern sich auf dem serösen Gewebe ab, werden zu stabilen Elementen des Bindegewebes, den Fibroblasten und den Endothelzellen der serösen Höhle. Die Ansichten, daß sich die Serosadeckzellen zu den mononukleären Makrophagen des Exsudates umwandeln, enthalten meist als Grundgedanke, daß weitgehende morphologische Beziehungen zwischen den Endothelzellen, Bindegewebszellen und den großen mononukleären Makrophagen bestehen. So kam auch ROLOFF zum Schluß seiner Arbeit zu der Ansicht, daß die großen mononukleären Makrophagen der serösen Höhle zumeist lokomobil gewordene Endothelzellen sind, welche durch Differenzierung der obersten Fibroblastenschicht entstehen. Der Uebergang von der einen zu der anderen Zelle scheint ihm möglich. Nach RANVIER sind die mononukleären Makrophagen die Klasmatocyten. Nach seiner und CORNILS Ansicht nehmen die Deckzellen mit den Fibroblasten eine parallele Stellung ein. Sie glaubten, daß die Bindegewebszellen durch mitotische Teilung verloren gegangene Endothelzellen ersetzen können. DOMINICI bekannte sich auch zu der Anschauung, daß die Deckzellen bei der Makrophagenbildung eine große Rolle spielen. Nach STSCHASTNYIS und DOMINICIS Beobachtungen wurden die Makrophagen nach der intraperitonealen Einverleibung der artfremden Erythrocyten durch die Loslösung einzelner Endothelzellen ersetzt. SCHOTT bestätigte in seinen unter der Leitung von WEIDENREICH gemachten Arbeiten, daß eine Trennung der Deckzellen und der Bindegewebszellen des serösen Gewebes nicht durchzuführen ist, da beide Zellen wahllos durch Abrundung und Loslösung aus dem Zellverband mononukleäre Makrophagen bilden. BEATTIE leitete die großkernigen Makrophagen von den Deckzellen ab.

Ueberblicken wir jetzt die eben geschilderten von einander abweichenden Anschauungen, so kann man leicht erkennen, daß bei der exakten Untersuchung sich vor allem folgende Fragen in den Vordergrund drängen:

1) Wie verhalten sich die Deckzellen des serösen Gewebes bei der vitalen Färbung, wenn die Zellen der Nekrose verfallen sind?

2) Wie verhalten sich die neugebildeten Deckzellen gegenüber der vitalen Färbung?

3) Ist eine Umwandlung der Deckzellen zu den histiocytären Makrophagen möglich?

4) Unterscheiden sich die Deckzellen bei der Neubildung von den Fibroblasten?

Im frischen Stadium der Entzündung befinden sich Deckzellen, welche dicht unter der Fibrinauflagerung oder zwischen den Fibrinleisten sind.

als mehr oder weniger kontinuierliche Schicht großer kubischer oder polyedrischer Zellen mit einem großen Kern. Sie bilden eine einfache Lage, welche aber nicht zusammenhängend zu sein braucht. Hier und da sind auch einzelne aus dem Verband herausgelöst oder mehrere in kleinen Häufchen übereinander gelagert. Diese aufgelockerten Endothelzellen haben auch Karmingranulierung; sie sind aber feiner und spärlicher als bei den histiocytären Wanderzellen. In anderen Stellen ist die Serosa auf große Strecken verloren gegangen und durch eine blaßrote körnige Masse ersetzt, welche Eiterkörperchen einschließt. Ob diese körnigen Zerfallsprodukte Deckzellen oder aus dem Exsudate gefälltes Eiweiß darstellen, ist schwer zu entscheiden. Mitunter sieht man hier und da in den Fibrinbalken die ausgestoßenen Deckzellen, welche einzeln oder zu mehreren nebeneinander in kleinen Häufchen liegen. Ihr Protoplasma ist aufgehellt und enthält noch mehrere feine rote Körnchen. Der Kern ist größer, blasser als der der histiocytären Wanderzellen, rundlich oder oval, oder zeigt unregelmäßige Konturen. In der Zellstruktur ähneln die Zellen den Fibroblasten. Manchmal haben die Zellen einen unscharf begrenzten Protoplasmaleib mit blassem, zartem Kern, der stark gequollen ist; dadurch färbt sich der ganze Zelleib diffus rot.

An anderen Stellen kommt es aber zur Regeneration der neuen Deckzellen, wenn sie noch an der Oberfläche der Serosa sind. Hier und da findet man abgeschlossene große Hohlräume zwischen den Fibrinlamellen oder Fibringefügen, deren abgeplattete Innenfläche sich mit den neugebildeten Deckzellen auskleidet (Fig. 11. Dkz.). Die neuen einreihigen Deckzellen an der Fibrinoberfläche sind nicht so abgeplattet, sondern mehr kubisch polyedrisch gestaltet. Sie haben einen ovalen chromatinarmen Kern. Die Deckzellen zeigen jetzt an der Oberfläche der Fibrinmasse eine aktive Proliferation. Man kann an ihnen gelegentlich Mitose beobachten. Die neuen Deckzellen haben Karminkörner, welche vielleicht etwas zahlreicher und zum Teil gröber sind als die der präformierten Zellen. Die Karmingranulation ist hier aber gewöhnlich spärlicher und feiner als bei den Histiocyten. Diese Ergebnisse stehen in einem gewissen Widerspruch mit den Schlußfolgerungen von Goldmann und Tschaschin, wonach die Deckzellen des serösen Gewebes keine granuläre Einlagerung des Farbstoffes erzeugen, und demgemäß sollen sich die beiden Zellarten von den histiocytären Makrophagen unterscheiden lassen.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Deckzellen des serösen Gewebes infolge des Entzündungsreizes imstande sind Elemente zu liefern, welche im Exsudat den Eindruck von histiocytären Makrophagen hinterlassen? Hier und da sieht man unter den Fibringefügen Deckzellen, welche auf dem Wege der Loslösung sind. Ein großer Teil der Zellen ist schon abgetrennt. Die losgelösten Deckzellen haben polygonale Form, manchmal sind sie mit einigen kurzen Protoplasmaausläufern versehen. Der Kern ist, wie gesagt, groß, rundlich, blaß gefärbt, ähnelt vielmehr dem der Fibroblasten. Einige feine Karminkörner sind in dem Protoplasma nachzuweisen. Der Vorgang der Desquamation dieser Zellen beeinflußt die Karmingranulierung nicht. Die Deckzellen haben also eine Lokomotionsfähigkeit und werden zu Wanderzellen. Sie enthalten in geringer

Anzahl phagocytierte Zelleinschlüsse. Ich habe manchmal bei neugebildeten Zellen, welche an der Oberfläche der fibrinösen Auflagerung sitzen, einige stumpfe protoplasmatische Fortsätze beobachtet. SCHOTT vermutete aus den Befunden der Abkratzpräparate der serösen Deckzellen, daß die in das Exsudat gelangten Deckzellen sich wahrscheinlich nach der Entspannung abrunden und daß der Kern kleiner und dunkler gefärbt werden könnte. In meinen Schnittpräparaten hingegen gleichen die Deckzellen vielmehr in der Form und Tingierbarkeit des Kernes und in ihrer Karmingranulierung den Fibroblasten, trotzdem ihr Zellkörper selten spieß- oder spindelförmig ist, wie bei den Fibroblasten.

Die histiocytären Wanderzellen liegen manchmal mit langgestreckter Form dicht unter den Endothelien. Man kann auch beobachten, daß ein Teil des Zelleibes durch den Spaltraum der Deckzellen hindurch in die Peritonealhöhle hinausgekrochen ist, während ein anderer Teil in der subendothelialen Gewebsspalte zurückgeblieben ist. Das lebhaft granulierte Zellprotoplasma der histiocytären Wanderzellen unterscheidet sich dabei von dem der Deckzellen. Einige histiocytäre Wanderzellen liegen auch in abgeplatteter Form auf der Oberfläche der Fibrinmasse, wo Proliferationen der neugebildeten Deckzellen noch nicht zu beobachten sind. Ihr dunkel gefärbter kleiner Kern und ihr intensiv rot gekörntes Protoplasma kann nicht mit demjenigen der Deckzellen verwechselt werden. Andere zahlreiche Exemplare der losgelösten Deckzellen degenerieren, wie ich schon erwähnt habe. Jedenfalls kann ich eine direkte Umwandlung von Deckzellen zu histiocytären Makrophagen nicht bestätigen, ebenso nicht die Beteiligung der histiocytären Makrophagen bei der Neubildung der Deckzellen. Die Angabe vieler Autoren, daß man die Endothelien von den Makrophagen nach der Volumzunahme und Loslösung nicht mehr unterscheiden könne, vermag ich nicht zu bestätigen.

Ob die in Fibrinmassen zurückgebliebenen Deckzellen zur Bindegewebsbildung herangezogen werden, kann ich leider jetzt noch nicht sicher sagen, da die Vitalfärbung zum Studium dieser Vorgänge nicht besonders günstig ist; außerdem war mein Untersuchungsmaterial zu diesem Zweck nicht geeignet. Ein Teil der nicht zugrunde gegangenen Deckzellen nimmt im weiteren Verlauf der Organisation eine ähnliche Form wie die der Fibroblasten an, weil das fein granulierte Protoplasma einige Fortsätze besitzt und ihr großer blasser Kern den Fibroblasten sehr ähnelt. Durch diese Aehnlichkeit sehe ich mich gezwungen einen näheren Zusammenhang zwischen den Fibroblasten und den Deckzellen anzunehmen, während die letzteren Zellen nicht ohne weiteres mit den histiocytären Makrophagen identifiziert werden können.

2. Aseptische Fremdkörperentzündung im intermuskulären Bindegewebe.

Eine eingehende Untersuchung über den Organisationsprozeß bei der Einführung der Fremdkörper in das Zwischenmuskelgewebe wurde von MAXIMOW im hiesigen Institut unter der Leitung von ZIEGLER vorgenommen. Nach MAXIMOWS Ansicht ist das intermuskuläre Bindegewebe

eine geeignete Stelle, um die entzündliche Neubildung des Bindegewebes genauer zu studieren, da hier die Fettzellen sich sehr wenig entwickelt haben und die Deckzellen der Serosa vollständig fehlen, deren Bedeutung bei der Entzündung bis jetzt noch Gegenstand lebhafter Diskussion ist. Die Resultate meiner diesbezüglichen Untersuchungen decken sich jedoch im großen und ganzen mit denjenigen bei der intraperitonealen Fremdkörpereinheilung.

Im ersten Anfang der Entzündung erscheint das lockere Bindegewebe in der Umgebung der Schwammstückchen ödematös, weil die Kapillargefäße erweitert sind und Leukocyten und Lymphocyten auswandern lassen. Die vorhandenen Klasmatocyten und klasmatocytenähnlichen Adventitiazellen schwellen an und werden selbständige Wanderzellen. Diese freien Zellen liegen jetzt im ödematös durchtränkten lockeren Bindegewebe. In den ersten 48 Stunden sind die polynukleären Leukocyten in großer Anzahl der regressiven Metamorphose anheimgefallen.

Im Gegensatz zu der intraperitonealen Fremdkörperentzündung sind die ausgewanderten einkernigen Wanderzellen am ersten Tage meistens ungranuliert. Die Gesamtanzahl der Histiocyten ist somit im ersten Anfang in geringerer Anzahl anzutreffen, da das intramuskuläre Bindegewebe diese gekörnten Zellen weit weniger beherbergt als das seröse Gewebe. Sie treten zahlreicher am zweiten und noch mehr am dritten oder vierten Tage auf; hierbei findet man zahlreiche Mitosen in den Histiocyten.

Die ungranulierten Lymphocyten nehmen schon am ersten Tage zum Teil an Umfang zu. Der Kern wird größer; das Protoplasma hat häufig stumpfe Fortsätze. Wie Tschaschin neuerdings unter Maximows Leitung beobachtete, scheint es auch mir nicht absolut ausgeschlossen, daß ein Teil der Lymphocyten bei weiterem Wachstum sich in vital gekörnte Histiocyten umwandelt, obwohl der Beweis schwer zu erbringen ist. Maximows Polyblastentheorie wäre dann in gewissem Umfange berechtigt. Manche herangewachsenen Lymphocyten sind, die Karmingranulierung ausgenommen, in allen morphologischen Beziehungen der Zellstruktur den kleinen Histiocyten durchaus ähnlich. Ein Grund zu dieser Annahme einer Umwandlung von Lymphocyten in Polyblasten wäre die große Zahl der karmingranulierten amöboiden Wanderzellen, wie sie am 2. bis 3. Tage in den entzündeten Herden zu finden ist. Diese Erscheinung läßt sich nur durch Mitose weniger Klasmatocyten, resp. ausgewanderter Histiocyten kaum erklären. Ein Teil der Lymphocyten hat somit höchstwahrscheinlich neue, den Histiocyten ähnliche Eigenschaften, nämlich die Karmingranulierung gewonnen.

Außerdem gibt es aber in Präparaten aller Stadien außer diesen Histiocyten große und kleine Lymphocyten, welche im Vergleich zu den Anfangsstadien nicht vermindert sind, im Narbenstadium sogar die Hauptmasse der sogenannten kleinzelligen Infiltration bilden. Die Lymphocyten verwandeln sich also wenn überhaupt nur zum Teil, d. h. unter gewissen Bedingungen, zu Histiocyten, während andere stets als lymphocytäre Zellen ihre spezifisch biologischen Eigenschaften bewahren. Nur in diesem Sinne stimme ich mit der Ansicht Maximows über die Polyblastenbildung überein.

Die Fibroblasten schwellen an und gehen nach Ablauf von 2 bis 3 Tagen in die Fremdkörper hinein, wobei sie gewöhnlich ein spindel-

oder spießförmiges Aussehen bekommen. Dieses Einwachsen des gefäßhaltigen Bindegewebes erfolgt stets von allen Seiten des Fremdkörpers, obwohl nicht selten an der einen Seite ein viel intensiveres Einwuchern als an der anderen Seite zu beobachten ist. Dabei treten die Fibroblasten und die amöboiden Wanderzellen durch die Fibrinmassen hindurch, welche zwischen einzelnen Schwammbalken ausgespannt sind. Dann folgen die jungen Gefäßknospen, welche mit diesen Zellen zusammen durch das Fibringerinnsel den Weg nehmen. Ein Teil dieser eingewanderten Zellen zeigt oft regressive Metamorphosen. Das Zentrum der Fremdkörper besteht hier aus vielen Zerfallsmassen von Zellen oder aus jungem Gewebe; dieses ist bei der vorhergehenden Untersuchung in den entfernteren Stellen der eigentlichen Serosa zu finden gewesen. Unter der steten reichlichen Produktion kollagener Fasern werden die Fremdkörper immer mehr von einer an Dicke zunehmenden Schicht des konzentrisch angeordneten Bindegewebes abgekapselt. Das Vorkommen der Karmingranulierung der neugebildeten Gewebszellen, also in den Fibroblasten, Angioblasten, histiocytären Wanderzellen zeigt keine Abweichung von der intraperitonealen Fremdkörpereinheilung. Die Karminkörnchen verschwinden ebenfalls bei der Degeneration der Zellen von ihrem Zellprotoplasma; es tritt dann eine diffuse Rotfärbung des Kernes und des Protoplasmas auf.

In einem späteren Stadium bilden die Fibroblasten mit der neugebildeten faserigen Substanz den Hauptbestandteil des Narbengewebes. Sie entwickeln sich besonders in diesen Fällen stark, genau so wie bei der intraperitonealen Fremdkörpereinführung. Manchmal sieht man in dem dicht gebauten Narbengewebe, wie z. B. bei den Versuchen No. 40, daß die parallel verlaufenden kollagenen Faserbündel eng aneinander liegen. Alle Fibroblasten sind hier besonders stark in die Länge gezogen, so daß selbst die Gefäße sich nicht mehr zu entwickeln scheinen. Trotz wiederholter Bemühungen ist der karminhaltige Körpersaft nicht bis zur Mitte des Herdes vorgedrungen, folglich blieb das Gewebe hier auch ungefärbt. Es gibt aber auch Gebiete, wo das Bindegewebe aufgelockert ist und in der Umgebung der Gefäße hin und wieder inselförmige Scharen vieler Lymphocyten und Plasmazellen vorkommen.

Das neue Narbengewebe ist auch stellenweise reich an Makrophagen, welche teils zu seßhaften Bestandteilen des Gewebes geworden sind, weil sie zwischen den Fibroblasten und kollagenen Bündeln in Form von Klasmatocyten und Adventitiazellen zerstreut vorhanden sind. Ein Teil kann aber auch als vorübergehende vergängliche Zellformen erscheinen. Die Zellen sind auch, zum Unterschied von den Fibroblasten, oft mit gelblich-braunen Pigmentkörnern angefüllt, welche in einigen Fällen spärlich, jedoch in anderen in sämtlichen Zellen zahlreich vorkommen (Versuch No. 40). Die kleinzellige Infiltration mit Lymphocyten und Plasmazellen im Narbengewebe unterscheidet sich nicht von der des serösen Gewebes. Die beiden ungekörnten Zellen häufen sich stellenweise in dichten Scharen an. Nach der Vitalfärbung zeigen sie eine scharfe Grenze zu den seßhaften Histiocyten. Eine Umwandlung der Histiocyten in die ungranulierten Zellen scheint mir unmöglich, da die großen und kleinen karmingranulierten Zellen, welche zumeist langgestreckt sind, in bezug auf die Struktur des Kerns, ebenso auch auf die Granulierung des Zellproto-

plasmas im scharfen Kontrast mit den Lymphocyten und Plasmazellen stehen. Die etwaige Umwandlung der Lymphocyten zu Histiocyten mußte in diesem narbigen Gewebe stillstehen, da die letzteren Zellen allmählich verschwinden oder seßhaft werden, trotzdem Mitosen der Plasmazellen und Lymphocyten anzutreffen sind und weil jenes fragliche Uebergangsbild der Lymphocyten zu den Histiocyten sehr selten beobachtet wird.

Die Heilungsprozesse der Fremdkörper im intermuskulären Bindegewebe zeigen im übrigen keinen prinzipiellen Unterschied von denjenigen der intraperitonealen Einheilung.

3. Die eitrige Entzündung des intermuskulären Bindegewebes.

Untersuchungsmateriale.

An zwei Stellen des Zwischenmuskelbindegewebes der Bauchwand wurden kleine Schwammstückchen eingelegt. Das eine war mit Terpentinöl getränkt, das andere mit einer Kultur von Staphylococcus pyogenes aureus. 9 Kaninchen bekamen 6—8 Tage vor ihrem Tode täglich 6—7 ccm Lithionkarminlösung intravenös injiziert. Sie wurden in verschiedenen Zeitabständen nach der Fremdkörpereinheilung getötet.

Kaninchen	No.	44	nach	5	Stunden
,,	,,	45	,,	24	,,
,,	,,	46	,,	48	,,
,,	,,	47	,,	3	Tagen
,,	,,	48	,,	4	,,
,,	,,	49	,,	6	,,
,,	,,	50	,,	8	,,
,,	,,	51	,,	25	,,
,,	,,	52	,,	60	,,

Die Entzündung erregenden Substanzen hatten das umgebende Muskelgewebe durchtränkt und dort eine Abszeßbildung hervorgerufen, welche im Verlaufe der Zeit vom Granulationsgewebe abgekapselt und nach und nach teilweise resorbiert ist.

In den ersten 24 Stunden nach der Fremdkörpereinführung wird das Bindegewebe im weitesten Umkreis um den Fremdkörper herum ödematös und die kollagenen Fasern werden auseinander gedrängt. In der näheren Umgebung der Fremdkörper, wo das Gewebe von der konzentrierten toxischen Flüssigkeit durchtränkt worden ist, verfallen die Gewebszellen vielfach der Koagulationsnekrose. Die Muskelfasern zerfallen in querer Richtung und erscheinen homogen. Die Kerne der Fibroblasten, Klasmatocyten, sowie der Muskelfasern zeigen in ihrem Protoplasma eine charakteristische diffuse Rotfärbung. Schließlich verwandeln sie sich zu körnigen Massen.

In dem ödematösen Gewebe der Umgebung dieses nekrotischen Gebietes bleiben die Gewebszellen zum Teil erhalten, zum Teil verfallen auch sie der Degeneration und färben sich rot. Die Infiltration von Leukocyten ist von Anfang an viel stärker als bei der aseptischen blanden Fremdkörperentzündung. In meinen Versuchen hört das weitere Fort-

schreiten der Eiterung auf die Gewebe der Umgebung auf, weil die Eiterherde durch rasch proliferierendes Gewebe abgekapselt worden sind.

Die Gefässe sind in der Grenzschicht der Nekrose, nämlich in der Demarkationsschicht außerordentlich stark erweitert, und das Gewebe ist bereits nach 24 Stunden von zahllosen polymorphkernigen Leukocyten durchsetzt. Die Klasmatocyten und Adventitiazellen sind, wie gesagt, zum Teil degeneriert, zum Teil haben sie sich abgerundet. Schon im frühen Stadium (nach 2—3 Tagen) läßt sich vermittelst der vitalen Färbung diese Entstehung der Eiterphagocyten nachweisen. Nach 5 Stunden sieht man in den Entzündungsherden zahlreiche Lymphocyten, welche zum Teil schon umfangreicher geworden sind. In 24 Stunden alten Präparaten hat sich die Zahl der Zellen noch weiter vermehrt, die großen Lymphocyten sind zahlreicher geworden nnd einige unter ihnen zeigen protoplasmatische Auswüchse. Die kleinen Histiocyten, deren Entstehung bei der intermuskulären Entzündung im wesentlichen auf die Bluthistiocyten zurückzuführen ist, treten nach 5 Stunden vorerst nur spärlich auf, nach 24 Stunden jedoch bereits zahlreicher, wenn auch immer noch in weit geringerer Zahl als die Lymphocyten. Nach 2—3 Tagen sind die Histiocyten bedeutend zahlreicher, während die Zahl der Lymphocyten in den Entzündungsherden nicht abgenommen hat. Mitosen der Lymphocyten und Histiocyten sind schon nach 24 Stunden, noch zahlreicher in 2—4 Tage alten Präparaten, zu sehen. Diese polynukleären Leukocyten, Lymphocyten und Histiocyten dringen in die nekrotisierten Partien ein und bilden dann Bestandteile des Eiters.

Alle reaktiven Gewebserscheinungen verlaufen im allgemeinen viel rascher wie bei der aseptischen Fremdkörpereinheilung. Schon nach 3 Tagen werden reichlich Fibroblasten produziert; sie umschliessen unter Fibrillenbildung in 5—7 Tagen die Hauptmasse des vernarbten Granulationsgewebes und der Eitermassen. Das Resultat dieser Umschließung ist die Bildung einer Abszeßmembran.

Die zelligen Elemente des zentralen nekrotischen Gewebes verschmelzen vom 3. Tage ab unter Verflüssigung der Zwischensubstanz miteinander zu einem strukturlosen körnigen Detritus. Frische Lymphocyten und histiocytäre Makrophagen wandern von der Demarkationszone her in diesen Gewebsdetritus hinein. Durch diese Prozesse entstehen die Eitermassen und körnige strukturlose Schollen, welche aus dem Zerfall der gesamten freien und fixen Gewebselemente herrühren. Diese Detritusmassen der Gewebszellen färben sich nach der Vitalfärbung blaßrosa, wenn die karminhaltige Gewebsflüssigkeit durchzutreten vermochte. Auf die Re- und Degeneration der Muskelfasern will ich später nochmals zurückkommen.

Jetzt will ich etwas ausführlicher das Verhalten der Abszeßmembran schildern. Im frischen Stadium, also in 3—4 Tage alten Präparaten, wird die Eitermasse von einer noch jungen, aber schon ziemlich breiten Bindegewebsschicht allseitig abgekapselt. In dieser Schicht liegen viele Fibroblasten mit charakteristischen Ausläufern und typischem, hellem, großem Kern. An denjenigen Fibroblasten, die ihre langen Ausläufer eingezogen haben, sieht man nur an der Peripherie des Zelleibes kurze stumpfe pseudopodienartige Auswüchse. Im Zellprotoplasma sind spärliche feine rote

Körnchen zu sehen, welche gleichzeitig zahlreiche helle Vakuolen erkennbar machen. Die stark abgerundeten Fibroblasten finden sich bei der blanden aseptischen Fremdkörperentzündung seltener, als bei der eitrigen Entzündung. Die Ansicht Maximows, daß die Anaplasie der Fibroblasten durch den stärkeren Reiz weiter geht, so daß sie in der Form den histiocytären Makrophagen ähneln, wird durch die Anwendung der Vitalfärbung ebenfalls bestätigt. Zwischen den jungen Fibroblasten sieht man große Mengen karmingranulierter Makrophagen, welche von den kleinsten bis zu den großen durch mannigfaltige Form und Gestalt sich auszeichnen. Auch zahlreiche Riesenzellen sind zu sehen, welche oft dicht an den Fragmenten der zerfallenen Muskelsubstanz liegen.

Dieses energisch proliferierte Granulationsgewebe beginnt ziemlich rasch zu vernarben, während die innerste, der Eitermasse zunächst liegende Partie, noch zellreich bleibt und die Wucherungserscheinungen in ihr viel länger fortdauern. Der Abszeß hat sich immer mehr verkleinert, bis schließlich die Schwammstückchen und Eitermassen von einem derben Narbengewebe allseitig umschlossen sind. Man kann vom 6. Tage ab zwei Schichten in der Abszeßkapsel unterscheiden, welche natürlich ganz allmählich ineinander übergehen, nämlich eine äußere fibröse Schicht und eine innere junge Granulationsschicht. Die äußere Narbenschicht besteht aus den konzentrisch angeordneten langgestreckten Fibroblasten, welche außer den rot granulierten Makrophagen zahlreiche Lymphocyten und Plasmazellen enthalten. Die innere Zone weist zwischen Netzen junger Fibroblasten viele Makrophagen und andere wandernde Zellelemente auf. Bemerkenswert ist, daß es stets zu einer Einwanderung von Leukocyten in das neugebildete Narbengewebe kommt, im Gegensatz zu der blanden aseptischen Fremdkörperentzündung, bei welcher das neugebildete Gewebe bereits mehrere Tage nach der Einführung (Fremdkörpereinheilung) frei davon ist. Das Narbengewebe ist überall reich an polynukleären Leukocyten, welche durch die Gewebsspalten nach dem Abszeß kriechen. Ferner kann man im Narbengewebe noch zahlreiche Lymphocyten, Plasmazellen und histiocytäre Makrophagen beobachten. Das Auftreten von Plasmazellen läßt sich schon 4—5 Tage nach Beginn der eitrigen Entzündung konstatieren. Sie liegen sehr oft mit den Lymphocyten zusammen und bilden vom 8. Tage ab Scharen von kleinen Zellen um die Gefässe herum, wo man die Uebergangsformen der beiden Zellen findet. Sie bleiben von der Karmingranulierung verschont, sind keine Phagocyten, auch bilden sie keine Riesenzellen durch Verschmelzung.

Im weiteren Verlaufe der Zeit wird die Abszeßkapsel immer dicker und derber. Das Granulationsgewebe tritt allseitig an Stelle der Zerfallsmassen; aus einem großen Eiterherde bildet es mehrere kleinere, welche früher oder später gleichfalls resorbiert werden. In 60 Tage alten Präparaten sind kleine Abszesse vollständig durch Narbengewebe ersetzt worden.

Bei der Resorption der Eitermassen spielen die Makrophagen eine grosse Rolle. Hierbei nehmen sie das charakteristische Aussehen sogenannter Eiterphagocyten an; Form und Gestalt derselben sind etwas verschieden, je nach der Entwicklungsstufe der Zellen, wie auch je nach der Menge der im Zellprotoplasma angehäuften Zerfallsprodukte, welche ihre Ent-

stehung der phagocytären Zelltätigkeit verdanken. Das Protoplasma der histiocytären Makrophagen nimmt wegen den zahlreichen hellen Vakuolen eigentümliche Wabenstruktur an. Wenn zuletzt die Vakuolen den ganzen Zelleib erfüllen, bleibt das retikuläre Protoplasma nur noch in feinen Fädchen zwischen den Vakuolen und in der Nähe des Kerns erhalten. In diesen schmalen Protoplasmabrücken kommen gewöhnlich noch Karminkörner vor, doch hat ihre Gesamtzahl innerhalb einer Zelle mehr oder weniger stark abgenommen. Der ganze Zelleib hat sich vergrößert. Schließlich verschwinden die roten Körnchen aus dem schaumigen Zellprotoplasma vollständig, dafür tritt eine diffuse Karminfärbung auf. Man darf jedoch aus einer mäßigen Vakuolenbildung im Zelleib nicht sofort auf Degeneration schließen, da die Zellen auch in diesem Zustand energisch Zerfallsprodukte aufnehmen und sich sogar mitotisch vermehren können, wie es schon MAXIMOW beobachtete. Diese hellen Vakuolen sind vielmehr, wenigstens zum Teil Assimilationsprodukte der Phagocytose oder Sekretionsprodukte der Zellen. Ferner kommen als Einschlüsse alle Bestandteile des Eiters vor, nämlich ganze Körper von Leukocyten, Lymphocyten und alle Zerfallselemente der fixen und mobilen Gewebszellen, sowie Erythrocyten und die daraus entstandenen Pigmentschollen. Auf der Höhe der Phagocytose sieht man in buntem Durcheinander Einschlüsse der vielfachen Substanzen, die bei der Eiterphagocytose entstehen.

In den meisten Exemplaren der Eiterphagocyten sieht man einen Kern, welcher fast immer exzentrisch liegt. Er ist kugelförmig oder oval, hat ein ziemlich dickes Chromatinnetz und färbt sich dunkler als der Kern der Fibroblasten. Von großen Vakuolen wird der Kern bisweilen gedrückt und erhält dadurch eine unregelmäßige Gestalt. Zellen, die mehrere Kerne enthalten, sind selten anzutreffen. Bei der ausgesprochenen Wabenstruktur des Protoplasma schrumpft der Kern, wird pyknotisch und in manchen Exemplaren durch Karmin diffus rot gefärbt.

Diese Eiterphagocyten wurden von vielen Autoren, z. B. BARDENHEUER, v. BÜNGNER, MARCHAND, KIENER und DUCLERT usw. für modifizierte Bindegewebszellen, das heißt Fibroblasten, gehalten. MAXIMOW und seine Schüler jedoch betrachteten sie hauptsächlich als Abkömmlinge von Polyblasten. Die unter experimentellen Bedingungen bei cholesteringespeicherten Kaninchen im subkutanen Bindegewebe in der Umgebung von Fremdkörpern massenhaft entstehenden „Xanthomzellen“ sind nach ANITSCHKOW mit jenen Zellformen identisch, die auch intravitale Farbstoffe speichern, d. h. mit Histiocyten, ruhenden Wanderzellen usw. KROMPECHER, welcher neuerdings über die Entstehung der Eiterphagocyten, Pseudoxanthomzellen etc. die bisherige Literatur zusammengefaßt hat, leitete die Eiterphagocyten an menschlichen Materialen aus den Fibroblasten ab. Nach meiner Untersuchung scheinen die Eiterphagocyten unzweifelhaft in der Hauptsache aus den histiocytären Makrophagen zu entstehen. Schon in frühem Stadium (nach 3—4 Tagen) läßt sich vermittelst der vitalen Färbung diese Entstehung der Eiterphagocyten nachweisen. Man sieht diese Makrophagen Einschlüsse aller Art in den Zelleib aufnehmen und durch einen wabigen Bau allmählich zu den typischen Eiterzellen sich umwandeln. Die Beschaffenheit des Kerns und der Karmingranula läßt alle möglichen Uebergänge erkennen. Die Umwandlung der Fibroblasten

in die Eiterphagocyten scheint mir, wie MAXIMOW mit Recht betonte, bei den Kaninchen nicht deutlich.

In 25 und 60 Tage alten Präparaten sieht man noch viele Eiterkörperchen im vernarbenden Bindegewebe, nachdem die stürmischen Entzündungserscheinungen schon abgelaufen sind. Sie verfallen nach Vollendung ihrer Funktionen der Mehrzahl nach der Degeneration.

Zusammenfassung.

Die einzelnen Erscheinungen der entzündlichen Prozesse sind nach den vorhergehenden Untersuchungen von Fall zu Fall verschiedener Natur. Sie sind abhängig von der Menge der im Gewebe präexistierenden Zellelemente, ebenso von der Stärke der Reize, welche bei den Zellen Emigration und Proliferation hervorrufen, von der Schnelligkeit, mit denen die Erscheinungen zutage treten und ablaufen etc. Wenn man auf der anderen Seite die Resultate der einzelnen Entzündungserscheinungen zusammenfaßt und miteinander vergleicht, so wird es augenscheinlich, daß sie alle nach dem gleichen Prinzip verlaufen.

Der Hauptzweck meiner Untersuchung bestand darin, das Verhalten der einzelnen im entzündeten Herde auftretenden Zellformen bei Vitalverfärbung zu studieren; ferner Veränderungen in der Färbbarkeit dieser Elemente bei der Proliferation und Degeneration kennen zu lernen. Nebenbei hoffte ich mittelst dieser Methode neue Gesichtspunkte für die Lehre der Entzündung zu gewinnen. Ich kann jetzt mit voller Sicherheit behaupten, daß die Vitalfärbung bei der Untersuchung der Entzündung und der Zelldifferenzierung, sowie zum Nachweis der Zelldegeneration sich als eine ausgezeichnete Methode bewährt hat. Ich fand mittels dieser Methode vor allem folgende Tatsachen:

1) Die Fibroblasten reagieren auf den entzündlichen Reiz, runden sich ab und wandern in den Fremdkörper hinein. Die Beschaffenheit der Karmingranula verändert sich dabei sehr wenig. Ihre Gesamtzahl vermehrt sich wohl etwas, ferner sind runde gröbere Granula häufiger als im ruhenden Zustand anzutreffen.

Diese isolierten wandernden Fibroblasten unterscheiden sich gewöhnlich durch ihren spindel- oder spießförmigen Zelleib und einen großen charakteristischen Kern, sowie durch die eigentümliche Karmingranulierung von den anderen Wanderzellen. Eine stärkere Abrundung, eine hochgradige Anaplasie der Fibroblasten kommt in geringem Maße vor, und zwar vor allem bei der eitrigen Entzündung. Man kann diese Fibroblasten jedoch nach ihrer Kern-

struktur und Karmingranulierung zumeist noch von den histiocytären Makrophagen unterscheiden. Die Fibroblasten sind also eine besonders differenzierte Zellart der „histiogenen Wanderzellen“, welche früher oder später an der Fibrillenbildung teilnimmt. In diesem Sinne muß ich mit MAXIMOW, TSCHASCHIN u. a. übereinstimmen. Phagocytäre Erscheinungen der Fibroblasten sind bei der Entzündung nur sehr selten und nur in geringem Grade zu beobachten. Bei der Mitose verlieren die Fibroblasten ihre Karmingranulierung nicht, sondern erzeugen gleichartig granulierte Zellen.

Nach Ablauf der stürmischen Entzündungserscheinungen kehren die Fibroblasten unter steter Fibrillenbildung wieder in den Ruhezustand zurück. Die benachbarten Zellen verbinden sich mit ihren Ausläufern untereinander. Der Zelleib wird dabei abgeplattet und in die Länge gezogen. Seine roten Körnchen scheinen alsdann feiner und spärlicher geworden zu sein.

2) Bei der aseptischen blanden Fremdkörperentzündung treten im früheren Stadium zahlreiche polynukleäre Leukocyten aus den Gefäßen in die Entzündungsherde aus. Sie gehen schon nach einigen Tagen meistens zugrunde und verschwinden in dem neugebildeten Gewebe.

Diese Emigration geht bei der septischen Entzündung viel intensiver und rascher vor sich als bei der einfachen Fremdkörperentzündung und hält auch länger an, ununterbrochen treten Leukocyten aus den Gefäßen aus. Zum größten Teil zerfallen sie und bilden einen Hauptbestandteil des Eiters.

Die polynukleären Leukocyten zeigen keine Karmingranulierung. Wenn sie degenerieren, nehmen sie oft eine diffuse Rotfärbung des Protoplasma und des Kernes an.

N. B. Falls Niederschläge aus der Farbstofflösung zustande kommen, wie z. B. nach der peritonealen Kermininjektion, werden diese Farbstoffkörner von manchen polynukleären Leukocyten eingenommen. Es handelt sich dabei nicht um Vitalfärbung, sondern um Phagocytose.

3) Die histiocytären Wanderzellen, welche als Makrophagen während des ganzen Verlaufes der Entzündung eine große Rolle spielen, bestehen zum Teil aus den im Gewebe präexistierenden Histiocyten (Klasmatocyten). Die Auswanderung der Bluthistiocyten scheint mir bei der intermuskulären Entzündung verhältnismäßig geringfügig, da das Blut aus peripheren Gefäßen nur eine kleine Menge der Histiocyten enthält, und die ausgewanderten einkernigen Wanderzellen am ersten Tage zum größten Teil ungekörnt bleiben.

Die Gesamtzahl dieser Makrophagen ist demnach, wenigstens im Anfang der Entzündung, abhängig von den im Gewebe präexistenten ruhenden histiocytären Wanderzellen. Im Netz, welches normalerweise besonders reich an solchen ruhenden Wanderzellen ist, treten diese Makrophagen unter denselben Bedingungen der Reizung auf, nur rascher und zahlreicher als im Zwischenmuskelgewebe. Selbstverständlich ruft eine intensiv reizende Substanz bei der septischen Entzündung eine stärkere Emigration von Leukocyten hervor, und wahrscheinlich kommt es auch zu verstärkter Emigration der Bluthistiocyten.

Durch amöboide Bewegung wandern die Histiocyten in der Richtung des chemotaktischen Reizes, dringen in die Entzündungsherde ein und üben dort eine energische phagocytäre Tätigkeit aus. Im entzündeten Gewebe können die histiocytären Makrophagen sich dann weiter durch Mitose vermehren. Man sieht nach einigen Tagen im Verlaufe der Entzündung schon eine kolossale Menge Makrophagen der verschiedensten Größe in den Entzündungsherden auftreten. Bei der eitrigen Entzündung, wo stärkere Reize auf die Gewebselemente einwirken, geht die Makrophagenproduktion noch viel rascher und zahlreicher vor sich. Die Makrophagen charakterisieren sich durch lebhafte Karmingranulation in ihrem Zellprotoplasma. Zahlreiche runde Karminkörnchen verschiedener Größe sind über das ganze Zellprotoplasma ausgebreitet. Bei den hypertrophierten Makrophagen scheint sich die Gesamtanzahl der Karmingranula vermehrt zu haben. Unter diesen Granula sind grobe tropfenförmige Karmingranula vor allem in den mittelgroßen Zellformen zu beobachten. Die Karmingranula gehen bei der Mitose der histiocytären Makrophagen nicht zugrunde, wenn auch die groben Granula seltener werden. Die karmingranulierten histiocytären Makrophagen produzieren durch Mitose Zellen mit gleichartiger Granulation, welche ebenfalls auswachsen, sich fortpflanzen und als selbständige Makrophagen weiter fungieren.

Nach Anwendung der Vitalfärbung wird die Kontur der histiocytären Makrophagen sehr deutlich und die eigentümliche Karmingranulation läßt diese Zellen von allen anderen fixen und mobilen Zellelementen leicht unterscheiden. Das Aussehen der Zellen wird mannigfach bedingt durch die Bedingungen ihrer Umgebung, ihren Funktions- und Entwicklungszustand. Sie können rund oder ganz polymorph gestaltet, groß oder klein sein, schließlich können sie im Zellprotoplasma recht zahlreiche phagocytierte Zelleinschlüsse enthalten, welche teils aus den ganzen

Zellkörpern von Lymphocyten, Leukocyten etc. oder aus deren Zerfallsprodukten bestehen. Außerdem sieht man öfters in ihrem Zelleib zahlreiche helle Vakuolen von recht verschiedener Größe, welche den Zellen bisweilen eine Wabenstruktur verleihen. Die histiocytären Makrophagen sind also eine äußerst lebenskräftige Zellart und ausgezeichnet durch energische phagocytäre Funktion, verbunden mit lebhafter Bewegungsfähigkeit, sowie auch durch sekretorische Funktionen und anderes.

Ein Teil der histiocytären Makrophagen geht in den Entzündungsherden durch Ernährungsstörung zugrunde. Es tritt dabei nach der Auflösung der Karmingranula eine charakteristische diffuse Rotfärbung des Zellkörpers auf.

Nach Ablauf der stürmischen Entzündungsphänomene leiten die Fibroblasten durch Fibrillenbildung den Vernarbungsprozeß ein. Hierbei verschwinden nicht alle Makrophagen, ein Teil derselben bleibt im ruhenden Zustande im vernarbenden Gewebe; ihre Bewegung hört allmählich auf. Sie stellen alsdann lang ausgezogene oder verzweigte Zellen dar, die im ruhenden Zustande einen Bestandteil des Narbengewebes ausmachen. Im jungen vernarbenden Gewebe sind sie ungleichmäßig und ungleichartig verteilt. In einer Gegend finden sie sich ziemlich reichlich in Gruppen von vielen Zellen, während in einer andern sie nur vereinzelt in gewissen Abständen zwischen den Fibroblasten liegen. Bei weiterer Vernarbung vermindert sich die Zahl dieser Zellen, da ein Teil derselben inzwischen zugrunde gegangen, ein anderer in die Blut- oder Lymphbahn zurückgekehrt ist. Die Makrophagen sind jetzt in geringerer Zahl in das alte Narbengewebe eingefügt; ihrer morphologischen Beschaffenheit nach entsprechen sie jetzt vollkommen dem Habitus der Klasmatocyten und Adventitiazellen.

Die groben Karminkörnchen werden im Zelleib dieser klasmatocytenähnlichen Makrophagen spärlicher. Sie liegen dann oft mit gelblich-braunen Pigmentschollen in ein und derselben Zelle dicht zusammen.

4) Die kleinen und großen Lymphocyten, die bei der Entzündung des Bindegewebes auftreten, stammen hauptsächlich aus dem Blute her, teilweise auch aus den im Gewebe präexistierenden Zellen. Beide, große wie kleine Lymphocyten, sind keine Phagocyten und bleiben von der Karmingranulierung verschont. Sie sind, wie Maximow und seine Schüler ausdrücklich betonen, Wanderzellen. In den entzündeten Herden wachsen sie rasch und vermehren sich durch Mitosen.

Im vernarbenden Gewebe erreichen die Lymphocyten mit den Plasmazellen zusammen den Höhepunkt ihrer Entwicklung, während die histiocytären Makrophagen schon nach Ablauf der stürmischen Entzündungserscheinungen teils in den Ruhezustand übergegangen, teils degeneriert sind. Ob eine spezifische Substanz des Narbengewebes chemotaktisch auf die Lymphocyten des Blutes oder der Lymphe wirkt, wie es z. B. bei SCHRIDDEs lymphocytotaktischen, PAPPENHEIMs lymphotaktischen Toxinen der Fall ist und eine fortdauernde Emigration der Lymphocyten herbeiführt, kann ich nicht sicher entscheiden. Sicher spielt, wie STERNBERG bereits hervorgehoben hat, bei der sogenannten kleinzelligen Infiltration die Auswanderung der Lymphocyten aus den Blutgefäßen eine Rolle, wie auch gelegentlich wohl die Proliferation einer schon normalerweise vorhandenen Anhäufung lymphatischer Elemente. Unzweifelhaft ist es, daß sich die beiden Zellarten nicht nur im früheren Stadium der Entzündung, sondern noch im Narbengewebe mitotisch teilen und vermehren. Bei der Mitose und nach derselben bleiben beide Zellarten stets ungranuliert durch Karmin und produzieren also gleichartige ungekörnte Zellen. Ueber die etwaige Umwandlung zu Histiocyten s. später.

5) Die Makrophagen sind also, wie gesagt, Abkömmlinge der Histiocyten bzw. der histiocytären Blutzellen. Diese Verschiedenheit des Ursprunges beeinträchtigt nicht die Einheit des Begriffes, denn genetisch wie morphologisch und funktionell stehen die Bluthistiocyten den Klasmatocyten und Adventitiazellen sehr nahe. Es bleiben noch zwei Fragen zu erörtern, über etwaige Umwandlung von Histiocyten zu anderen Zellarten betreffend. Die erste Frage ist die, ob Histiocyten aus Plasmazellen entstehen oder umgekehrt Histiocyten Plasmazellen liefern können. Die erste dieser Frage ist zu verneinen, da die Plasmazellen, welche ja erst im Narbengewebe ihre volle Entwicklung erreichen, sicher keine Histiocyten liefern, die viel früher schon äußerst zahlreich im Entzündungsherde erscheinen. Hierzu kommt, daß die Plasmazellen keine Karmingranulierung aufweisen, keine Phagocytose von Zellen ausüben und daß nirgends ein eindeutiges Uebergangsbild zwischen beiden Zellarten vorkommt. Die Plasmazellen scheinen, wenn ihre Funktion auch nicht aufgeklärt ist, speziell differenzierte Zellen zu sein, welche mitotisch sich teilen und gleichartige Zellen produzieren.

Die umgekehrte Frage lautet: Können die Histiocyten Plasmazellen liefern? Ich muß mit GOLDMANN darin übereinstimmen, daß die typischen Plasmazellen v. MARSCHALKOs durch die Vital-

färbung mit Lithionkarmin, Isaminblau, Trypanblau, Pyrrholblau keine granuläre Färbung annehmen. Des weiteren ergeben diese Zellen eine ununterbrochene Reihe von Uebergangsbildern bis zu den vital ungranulierten Lymphocyten. Hingegen gibt es kein eindeutiges Uebergangsbild, welches die Umwandlung der intra vitam lebhaft granulierten Histiocyten zu ungranulierten typischen Plasmazellen beweisen könnte. Der Vitalfärbung nach stehen die beiden Zellarten in keinem Zusammenhang. Ihr großer hellgefärbter, sehr oft eingebuchteter Kern und das rotgranulierte Protoplasma unterscheidet sie besonders schön bei der Vitalfärbung vom kleineren dunkelgefärbten, mehr rundlichen oder ovalen Kern und nicht gekörnten Protoplasma der großen Lymphocyten und Plasmazellen.

Die zweite Frage lautet dahin: Können sich die Lymphocyten in Histiocyten verwandeln oder liefern in umgekehrter Weise die Histocyten wieder Lymphocyten?

Es ist natürlich sehr schwer an der Hand der oben erwähnten Tatsachen diese Frage zu beantworten, da die Histiocyten und Lymphocyten schon differenzierte Zellelemente des Blutes und der Lymphe sind. Die Frage kann erst nach eingehenden Untersuchungen der hämatopoetischen Organe erörtert werden (siehe später). Wenn man jedoch durch die gewöhnlichen hämatologischen Untersuchungsmethoden die Lymphocyten und großen Mononukleären in eine Zellreihe bringen, keine sicheren Unterschiede zwischen den Lymphocyten und Klasmatocyten erkennen könnte, müßte man all diese Zellen, wie schon viele Autoren annehmen, zu einer Zellart rechnen. Die ALTMANNschen fuchsinophilen Granula allein sind kein Unterscheidungsmerkmal zwischen Lymphocyten und Histiocyten, da sie bekanntlich außer in diesen beiden Zellformen auch noch in den myelogenen Zellen vorkommen. Die Basophilität des Protoplasma ist, wie viele Autoren heute annehmen, vielmehr eine vorübergehende Erscheinung der Zellen, trotzdem sie bei den Zellen der lymphocytären Reihe (Lymphocyten und Plasmazellen etc.) oft intensiver zutage tritt, als in denen der histiocytären Reihe (Bluthistiocyten, Klasmatocyten etc.).

Die histiocytären Zellen unterscheiden sich nach Anwendung der Vitalfärbung durch die eigentümliche Karmingranulierung, welche den Lymphocyten und Plasmazellen vollkommen fehlt. Gestalt und Form der Kerne der lymphocytären und histiocytären Zellen spielt, wie gesagt, eine größere Rolle bei der Unterscheidung der beiden Zellarten. Noch wichtiger ist, daß die histiocytären Zellen im Gegensatz zu den lymphocytären Zellen Makrophagen sind. Er-

wähnt sei auch, daß die Histiocyten während der Mitose die Karmingranulation behalten, die Lymphocyten und Plasmazellen auch in diesem Zustand von der Karmingranulation verschont bleiben. Auch zeigen die Histiocyten starke Neigung zur Riesenzellenbildung, welche durch die Verschmelzung der einzelnen Histiocyten vor sich geht. Die Histiocyten und Lymphocyten sind somit schon in morphologischen und funktionellen Beziehungen auseinanderzuhalten. Die Intensität der Karmingranulierung zeigt natürlich gewisse Abweichungen bei den einzelnen Histiocyten. Sie ist nicht immer von der Größe der Zellen abhängig, wenn auch die groben tropfenförmigen Karminkörnchen in den mittelgroßen Formen zahlreicher sind. Es gibt viele Exemplare kleiner, mittelgroßer oder großer Zellformen, welche in verhältnismäßig spärlicher Anzahl feinere Karminkörnchen enthalten. Die Zahl und Größe der Karminkörnchen scheint demnach zum Teil von dem Funktionszustand oder gewissen Umstimmungen des Stoffwechsels abhängig zu sein. Dazu kommt, daß die roten Körner bei der Mitose feiner werden, oder besser gesagt, daß die groben Körner spärlicher werden, und daß schließlich bei der Degeneration sämtliche Körner verloren gehen. Nach TSCHASCHIN färben bei der vitalen blauen Färbung die Farbstoffe die Chondriosomen der Histiocyten. Diese Eigenschaft zeigt einen genetischen Zusammenhang mit den eigentümlichen Mesenchymzellen der hämatopoetischen Organe, welche durch Abrundung und Loslösung die Histiocyten liefern. Wenngleich Größe und Zahl der Karmingranula bei den einzelnen Histiocyten gewisse Abweichungen zeigen, sind sie doch bei der Vitalfärbung ein konstant vorkommender Zellbestandteil der histiocytären Makrophagen, der erst bei der Degeneration der Zellen verschwindet. Die Polyblasten MAXIMOWs oder die Lymphocyten (im weiteren Sinne) anderer Autoren umfassen zweierlei Zellen, nämlich die granulierten phagocytierenden Zellen (Histiocyten), und die nicht granulierten Zellen (Lymphocyten im engeren Sinne).

Manche ausgewachsene große Lymphocyten ähneln jedoch in den Entzündungsherden den kleinen Histiocyten in allen morphologischen Beziehungen, so daß sie ohne vitale Färbung voneinander kaum zu unterscheiden sind. Ein kontinuierlicher Uebergang von den Lymphocyten zu den Histiocyten ist demnach nicht auszuschließen. Dafür spricht gerade die Tatsache, daß die Histiocyten am 2. oder 3. Tage der intermuskulären Entzündung bereits so zahlreich geworden sind, daß sie ihre Entstehung kaum den Mitosen der präexistierenden Histiocyten allein verdanken können. Somit möchte

ich die Vorstellung MAXIMOWS über Polyblastenbildung nicht ganz von der Hand weisen. Doch deckt sich auch dann der Begriff der Histiocyten nicht mit dem der Polyblasten, da seine Polyblasten außer den Histiocyten auch noch alle heranwachsenden Lymphocyten umfassen. Es erscheint mir aber sicher, daß, wenn auch ein Teil der Lymphocyten sich zu den histiocytären Makrophagen umwandeln könnte, die anderen lymphatischen Elemente als solche funktionieren, ohne ihre eigentümlichen biologischen Eigenschaften einzubüßen.

Später im vernarbenden Gewebe haben die Lymphocyten sich zum Teil auch in Plasmazellen verwandelt. Die beiden Zellarten bilden dann den Hauptzellbestandteil der kleinzelligen Infiltration. Die Lymphocyten und Plasmazellen scheinen eine sekretorische Funktion auszuüben, da beide Zellarten in ihrem Protoplasma bisweilen einige helle Vakuolen enthalten, wenn sie auch nie so zahlreich und deutlich sind, wie bei den Histiocyten.

Ueber die Umwandlung von Histiocyten zu Lymphocyten habe ich also keinerlei sicheren Anhaltspunkte gewonnen. Die Vermehrung der Lymphocyten und Plasmazellen im Narbenstadium kann nicht aus einer Umwandlung der Histiocyten herrühren, da die letzteren Zellen bereits degenerieren oder schon im Ruhezustand sich befinden und das fragliche Uebergangsbild nach vitaler Färbung selten beobachtet wird. Auch nach den später folgenden Untersuchungen der hämatopoetischen Organe produzieren die Retikuloendothelien stets nur Histiocyten und keine Lymphocyten.

6) Die Neubildung der Blutgefäße geht immer von präexistierenden Gefäßen aus, und zwar durch Sprossung der Endothelzellen. Diese sind schon differenzierte Zellen, mit der speziellen Funktion, die Gefäßwand zu bilden. Sie verwandeln sich nie zu isolierten Makrophagen. Eine aktive Beteiligung der Fibroblasten an der Neubildung der Endothelialröhren ist nicht zu konstatieren.

Die perivaskulären Adventitiazellen der Gefäße des normalen Bindegewebes behalten bei der Entzündung die Fähigkeit, sich abzurunden und zu histiocytären Makrophagen umzuwandeln. Nach Ablauf der stürmischen Entzündungserscheinungen liegen die histiocytären Makrophagen an den neugebildeten Gefäßen des Narbengewebes und nehmen wieder den Habitus der Adventitiazellen an.

Da die neuen Gefäßendothelien nach wiederholten Karmineinverleibungen feine Karmingranula in äußerst spärlicher Anzahl aufweisen, so lassen sie sich nach der Vitalfärbung von den Adventitiazellen unterscheiden, auch soweit diese sich dicht an das Gefäßendothel anschmiegen oder beide Zellen in Form und Gestalt sich

ähneln. Eine Umwandlung von histiocytären Makrophagen zu Gefäßendothelien kann man nach der Untersuchung mit der Vitalfärbung ausschließen.

7) Die Fremdkörperriesenzellen entstehen hauptsächlich durch Verschmelzung einzelner histiocytärer Wanderzellen; die amitotische Kernvermehrung spielt dabei eine ganz untergeordnete Rolle. In diesem Sinne stimme ich mit den Ansichten von ZIEGLER, ARNOLD, MAXIMOW u. a. überein. Die Lymphocyten und Plasmazellen haben dabei gar nichts zu tun. Ueber die Beteiligung der Fibroblasten an der Riesenzellenbildung habe ich aus den vorhergehenden Untersuchungen keine Anhaltspunkte gewonnen.

Im Protoplasma der Riesenzellen sieht man runde Karminkörnchen, deren Form und Gestalt man mit denjenigen der mononukleären Histiocyten vergleichen kann. Sie verteilen sich oft unregelmäßig über das Protoplasma dieser Zellen. Ihre Gesamtanzahl scheint im weiteren Verlauf der Zellbildung, wenn man sie mit der bei frisch entstandenen Zellformen vergleicht, vermindert.

8) Die Eiterphagocyten, welche bei der eitrigen Entzündung zahlreich zu finden sind, sind nichts anderes als Abkömmlinge der histiocytären Phagocyten beim Kaninchen. Sie stammen in der Mehrzahl von den mononukleären histiocytären Makrophagen, seltener von den mehrkernigen ab.

9) Die Deckzellen der serösen Höhlen gehen zum Teil im Anfang der Entzündung zugrunde. Die Karminkörner gehen dabei verloren und die Zellen weisen Rotfärbung des Kernes und Protoplasmas auf.

Die zurückgebliebenen Deckzellen, welche ebenfalls eine spärliche Anzahl feiner roter Körnchen enthalten, proliferieren alsdann an der Oberfläche der Serosa. Während der Mitose der Zellen sieht man auch feine Karminkörnchen im Zelleib.

Die histiocytären Makrophagen beteiligen sich nicht an der Neubildung der Deckzellen. Durch die lebhafte Karmingranulierung bei der Vitalfärbung lassen sich die beiden Zellarten sehr scharf voneinander unterscheiden. Auch scheint eine Metamorphose der Deckzellen zu den histiocytären Wanderzellen sehr fraglich, wenigstens habe ich keine sicheren Anhaltspunkte dafür gewonnen. Sie können zum Teil sich von der Serosaoberfläche ablösen, jedoch unterscheiden sie sich im Schnittpräparat durch ihre mangelhafte Karmingranulierung und ihren blaß gefärbten großen Kern von den histiocytären Wanderzellen.

Die Frage, ob die Deckzellen kollagene Fasern liefern können oder nicht, möchte ich offen lassen, da die Vitalfärbung für eine Untersuchung dieses Punktes nicht günstig ist.

10) Die eitrige Entzündung ist im Vergleich mit der einfachen Fremdkörperentzündung dadurch charakterisiert, daß die Emigration der Blutelemente und die Proliferation der Gewebszellen viel rascher und intensiver vor sich geht. Die letztere führt dann rascher zu vernarbendem Bindegewebe, wobei die Auswanderung der Blutelemente längere Zeit fortdauert. Es treten dabei stärkere Zerfallserscheinungen der Gewebselemente auf, welche schließlich durch Ansammlung der Detritusmasse die Abszeßbildung herbeiführen.

11) Es sind die Histiocyten, Riesenzellen, Fibroblasten, Angioblasten und Deckzellen, welche mehr oder weniger an der Karmingranulierung Anteil nehmen. Eine bedeutende Abnahme der Karmin. granulierung, welche schließlich zu völligem Schwund derselben führt, wird bei der Degeneration aller dieser Zellarten konstatiert. Dabei tritt gewöhnlich eine diffuse Rotfärbung des Protoplasma auf. Das Verhalten des Kernes ist dabei mannigfach verschieden. Sicher ist jedoch, wie schon SCHLECHT und PARI beobachteten, daß der Kern oft durch das Karmin rot, oder bei der Kontrastfärbung der fixierten Schnitte mit Hämalaun violettrot gefärbt wird.

Die degenerierten Exemplare der nicht karminspeichernden Zellen, nämlich der Lymphocyten, polynukleären Leukocyten, Mastzellen, Plasmazellen sind auch durch eine diffuse Karminfärbung charakterisiert, welche in gleichartiger Weise bisweilen im Kern oder im Protoplasma auftreten kann. Eine genaue Beschreibung der vitalen Karminfärbung bei Degeneration der intra vitam granulierten oder ungranulierten Zellen werde ich bei der Zusammenfassung meiner übrigen Ergebnisse liefern.

Ich möchte jedoch gleich betonen, daß die vitale Karminfärbung die geeignetste Methode zum Nachweis der Zelldegeneration ist, da qualitative und quantitative Veränderungen in der Färbbarkeit von degenerierten Zellen dem Beobachter Aufschluß über die Störungen in der Zellernährung gibt.

12) Zum Schluß will ich hervorheben, daß in den Histocyten oft braune Pigment- oder andere helle Vakuolen (z. B. Fett, Lipoide etc.) vorkommen. Diese Körner treten nicht nur in den histiocytären Makrophagen in Entzündungsherden des Bindegewebes auf, sondern bei verschiedenen pathologischen Zuständen auch in den Hystiocyten der anderen hämatopoetischen Organe. In der Leber und der Milz des normalen Kaninchens sieht man gleichfalls gelblich

braunes Pigment in den KUPFFERschen Sternzellen und Splenocyten (Pigmentphagen, Histiocyten).

Diese rundlichen Tropfen verteilen sich zwischen die Karmingranula; die braunen Pigmentkörner bedecken dabei anscheinend die Karmingranula. Wenn diese tropfigen Substanzen zahlreich auftreten, scheint die Zahl der Karmingranula tatsächlich vermindert. Man bekommt den Eindruck, als ob die zahlreichen Granula von diesen Substanzen zum Teil gebunden wären und deshalb die Granula nicht mehr Karmin speichern könnten.

VI. Lymphdrüse und andere lymphatischen Apparate.

1. Verhalten der normalen Lymphdrüse.

Die Marksubstanz der Lymphdrüse färbt sich nach intravenösen Karmininjektionen makroskopisch intensiv rot. Diese Färbung nimmt allmählich nach der Rinde zu ab, wo die Follikel fast ungefärbt bleiben.

Die vom umgebenden Gewebe mehr oder weniger scharf abgegrenzten Follikel bestehen bekanntlich aus den Lymphocyten und Retikulumzellen. Die Größe und Zahl der Lymphocyten unterliegen recht großen Schwankungen. Einige Follikel bestehen fast ausschließlich aus kleinen Lymphocyten, während andere eine große Anzahl von großen Lymphocyten enthalten, welche oft nach außen hin von einem Wall kleiner Lymphocyten umgeben sind. Endlich zeigen in ein und demselben Follikel die eine Hälfte diese, die andere jene Anordnung oder die großen Lymphocyten sind unregelmäßig mit den kleinen gemischt. Merkwürdigerweise bleiben alle Lymphocyten von der Karmingranulierung verschont.

Untersucht man jetzt die kleinen Lymphocyten bis zu den großen sogenannten „Keimzentrenzellen“, so lassen sich gewisse Aehnlichkeiten in bezug auf morphologische Beschaffenheiten des Kerns und Protoplasmas erkennen. Der Kern der großen und mittelgroßen Keimzentrumlymphocyten ist gewöhnlich rund oder oval und manchmal auf einer Seite etwas eingekerbt. Sein Chromatinnetz ist lockerer und infolgedessen heller gefärbt, wie dasjenige der kleinen Lymphocyten. Die Grundform der Zellen ist rundlich, oft ist in der Mitte, wo die Zellen dicht aneinander gedrängt liegen, der Kontur des Zellprotoplasma eckig oder etwas unregelmäßig gestaltet. Das Protoplasma dieser Zellen hat eine größere oder geringere Affinität für basische Farbstoffe, die in manchen Exemplaren, wie WEIDENREICH und DOWNEY mit Recht hervorgehoben haben, so stark ist, wie bei den typischen Plasmazellen. In der peripheren Zone dieses Protoplasmas treten manchmal helle Vakuolen auf, welche jedoch nie so zahlreich und deutlich wie bei den Histiocyten sind.

Die kleinen Lymphocyten zeichnen sich durch die bekannte, typische Beschaffenheit der Zellkörper aus. Das schmale basophile Protoplasma umsäumt den Kern, welcher klein und auffallend chromatinreich ist. Von diesen kleinen Lymphocyten bis zu den mittelgroßen und großen Lympho-

cyten findet man alle Uebergänge. Mitose der lymphocytären Zellen habe ich hier und da in den Follikeln, und zwar in den Keimzentren oder auch im Lymphocytenwall gefunden. Die Zellen zeigen dabei keine Karmingranulierung.

Die Retikulumzellen entwickeln sich in den Follikeln weniger mächtig, als in dem interfollikulären Gewebe. Aber ihr Kern ist größer und heller gefärbt, als der der großen Lymphocyten. Es ist oval, manchmal aber auch länglich oder nierenförmig gekrümmt. Zwischen den Lymphocyten entspringen langgestreckte oder verzweigte Protoplasmaausläufer des Zellleibes, sie anastomosieren mit den benachbarten Zellen und bilden so ein dichtes Netz. Ferner sind runde, feine Karminkörnchen im Protoplasma nach genügender Vitalfärbung zu sehen.

Die Marksubstanz bietet ein zierliches Bild, da die Retikuloendothelien des interfollikulären Gewebes und der Randsinus und ebenso die freien Histiocyten (Makrophagen) granuliert erscheinen im Gegensatz zu den Lymphocyten und Plasmazellen, welche ungranuliert bleiben. Auch das interfollikuläre Gewebe bietet mannigfache Bilder je nach den Zellarten, die sich in ihm finden. Einige Stellen bestehen hauptsächlich aus Lymphocyten verschiedener Größe und Plasmazellen zwischen den weniger entwickelten Retikulumzellen, an anderen Stellen wieder liegen nur spärliche Lymphocyten in den Maschen der gut entwickelten Retikulumzellen. Bei genauerem Betrachten ist zu erkennen, daß sich die lymphocytären Zellen (Plasmazellen und Lymphocyten) außerhalb der Follikel mitotisch vermehren, auswachsen und daß außerdem Umformung von Lymphocyten zu Plasmazellen möglich sein kann. Sie gehören zu einer vital nicht färbbaren Zellart.

Die Retikulumzellen entwickeln sich, wie gesagt, im allgemeinen im interfollikulären Gewebe stärker als in den Follikeln. Auf der Oberfläche der Markstränge und an den Randsinus liegen die flachen Deckzellen, welche durch mehrere protoplasmatische Fortsätze miteinander verbunden sind (Fig. 14. Dkz.). Zahlreiche runde, grobe und feine Karminkörnchen erfüllen das ganze Zellprotoplasma, so daß die feinen Zellausläufer sehr deutlich zu sehen sind. Diese rotgranulierten Fortsätze der Zellen liegen nicht nur an der Oberfläche der follikulären Stränge, sondern dringen manchmal auch in das Innere derselben ein und verbinden sich dort innig mit den Fortsätzen der Retikulumzellen. Der Kern der Zellen ist groß, rundlich oder oval und chromatinarm.

Die Retikulumzellen des interfollikulären Gewebes stimmen in ihren morphologischen Eigenschaften im großen und ganzen mit denjenigen der Follikel überein. Das protoplasmatische Netzwerk bildet das Gerüst des interfollikulären Gewebes, welches in seinen Maschen zahlreiche freie Zellen enthält. Im Zelleib der Retikulumzellen sieht man wieder die Karminkörnchen, welche bis in die Ausläufer hin zerstreut zu finden sind. Ich möchte mit Weidenreich u. a. hier ausdrücklich betonen, daß die Retikulumzellen mit den Sinusdeckzellen in einer innigen Verbindung stehen und gleichartige biologische Eigenschaften besitzen; sie gehören also zum Zellsyncytium. Eine scharfe Trennung der beiden Zellen ist jedoch unmöglich. Was die Karmingranulierung anbelangt, so werden die roten Körnchen von den Deckzellen zu den Retikulumzellen hin allmählich

immer spärlicher. Sie sind bei den „hochgetriebenen“ Tieren im Zelleib der letzteren immer noch zu sehen.

Ich bin jetzt bei der Beschreibung der histiocytären Wanderzelle angelangt, welche sich in den Randsinus und im interfollikulären Gewebe als selbständige granulierte Zellen befinden. Die Verteilung dieser Zellen ist abhängig von den Stellen, an denen sie liegen. Im allgemeinen finden sie sich zahlreich in den Randsinus und im interfollikulären Gewebe, trotzdem stellenweise ihre Zahl abnimmt, und sie sich an anderen recht zahlreich ansammeln. In den Follikeln befinden sich die Histiocyten in der Regel bloß in der peripheren Zone in geringer Menge.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Retikulumzellen eine Quelle für die Histiocyten darstellen. Die Konturen der Retikulumzellen sind hier und da deutlicher geworden, weil sie ihre Ausläufer zurückgezogen haben, und die Karminkörnchen sind allmählich gröber und zahlreicher geworden; hierbei rundet sich der Kern ab und wird oval oder nierenförmig. Diese abgerundeten granulierten Zellen werden zwischen anderen Gewebselementen in verschiedener Form fixiert, was teils von der amöboiden Bewegung der Zellen, teils von den räumlichen Verhältnissen der Gewebsspalten abhängig ist.

Eine andere Quelle der Histiocyten sind die Deckzellen an der Wand der Randsinus. Hier kann man am schönsten den Bildungsprozeß der Histiocyten beobachten, wie die Deckzellen ihre protoplasmatischen Ausläufer verlieren und sich als selbständige runde Zellen von ihrem Zellverband loslösen. Da die Deckzellen schon von Anfang an überall dicht mit roten Körnern angefüllt sind, ist eine Vermehrung der Granulierung bei der Loslösung nicht zu konstatieren. Wenn wir nun isolierte Wanderzellen in den Lymphsinus genauer untersuchen, sehen wir deutlich zweierlei Zellarten, nämlich rot granulierte und nicht granulierte. Ihre Form und Gestalt erscheint jedoch im interfollikulären Gewebe vielfach geändert, weil sie von den dichten Massen der Gewebszellen beeinflußt werden. Die kleinen Lymphocyten sehen in ihrer morphologischen Struktur denen ähnlich, welche man überhaupt im lymphatischen Gewebe und auch im Blut beobachtet. Die mittelgroßen und großen Lymphocyten sind im wesentlichen mit denjenigen des intrafollikulären Gewebes und den Keimzentrenzellen der Follikel identisch. Wie Weidenreich und Downey beobachteten, kommen in den Rundsinus auch Lymphocyten vor, welche sich gerade mitotisch teilen. Hieraus folgt, daß die Lymphocyten hauptsächlich aus den Follikeln, zum Teil auch aus dem interfollikulären Gewebe hervorgehen und in die Randsinus auswandern. Sie können sich außerhalb der Follikel noch im interfollikulären Gewebe sogar auch in den Randsinus mitotisch vermehren. Im ganzen Verlauf der Entwicklung bleiben diese Zellen durch die Vitalfärbung ungekörnt. Andere konstant vorkommende Zellen sind die Plasmazellen von Marschalko, welche häufiger im interfollikulären Gewebe zu finden sind und von Karmin ungefärbt bleiben.

Die rot granulierten Zellen, also die Histiocyten, haben in den Randsinus ihre Pseudopodien eingezogen und sehen daher rund aus. Sie stimmen in morphologischer Struktur mit den Bluthistiocyten und den mononukleären Makrophagen des serösen Exsudates überein. Kleinste

Formen, welche die großen Lymphocyten kaum übertreffen, sind, wenn auch selten, in den Randsinus anzutreffen. Der ovale, oft nierenförmige Kern ist ebenfalls größer und chromatinarmer als bei den Lymphocyten und hat oft eine exzentrische Lage. Das schwach basophile Protoplasma enthält deutlich helle Vakuolen, oder auch gelblich braune Pigmentteilchen in ihrem Zelleib. Diese Makrophagen sind somit aus den Retikuloendothelien des lymphatischen Gewebes entstanden. Was noch merkwürdiger ist, sie sind in morphologischer und funktioneller Beziehung mit den gleichartigen karmingespeicherten Histiocyten des Blutes, des Transsudates der serösen Höhlen und ferner mit denjenigen der Milz oder sonstiger Organe identisch.

Uebergangsformen zwischen den Lymphocyten und Histiocyten sind in den normalen Lymphdrüsen nicht mit Sicherheit anzutreffen.

2. Regeneration der Lymphdrüse.

Untersuchungsmaterial.

Im Fettgewebe der Kniekehle des Kaninchens findet man regelmäßig einige große Lymphdrüsen. Ich habe mit dem Messer ein Drittel oder Viertel davon abgetragen und dann mit einem glühenden Spatel die Wundfläche der Lymphdrüse verbrannt, um die nachfolgende Blutung zu stillen. Ich machte an der entsprechenden Lymphdrüse des anderen Hinterschenkels, wie es von Ribbert angegeben wurde, eine keilförmige Exzision und ließ kleine Schwammstückchen in den Defekt einheilen. Die Regenerationserscheinungen gingen bei den beiden Versuchen gleichartig vor sich. Vor oder nach der Operation bekamen die Kaninchen 6—8 Tage lang täglich einmal die intravenöse Injektion von 5—7 ccm Lithionkarminlösung. Die Tiere wurden in folgender Reihenfolge getötet, die betreffenden Lymphdrüsen exstirpiert.

Kaninchen	No.	52,	6	Stunden	nach	der	Operation	getötet
„	„	53,	24	„	„	„	„	„
„	„	54,	48	„	„	„	„	„
„	„	55,	3	Tage	„	„	„	„
„	„	56,	5	„	„	„	„	„
„	„	57,	7	„	„	„	„	„
„	„	58,	12	„	„	„	„	„
„	„	59,	25	„	„	„	„	„

In den 6 Stunden alten Präparaten ist schon bei schwacher Vergrößerung auffallend, daß die in der Mitte der exzidierten Fläche liegenden Gewebspartien eine diffuse Rotfärbung aufweisen. Die Retikulumzellen, Deckzellen und Histiocyten verlieren ihre Karminkörnchen und zeichnen sich durch eine diffuse Rotfärbung aus. Die ungranulierten lymphocytären Zellelemente der Follikel und intrafollikulären Stränge sind zugrunde gegangen und sind blaßrot gefärbt. Je weiter man sich von dieser geschädigten Partie entfernt, desto weniger degenerierte rote Zellen sieht man. Außerdem sieht man im abgestorbenen Gewebe geronnene Fibrinmassen und extravasierte und polynukleäre Leukocyten. Die erste Veränderung ist also die Degeneration der Gewebszellen, welche sich durch

die charakteristische Rotfärbung auszeichnet. An 2—4 Tage alten Präparaten haben die geschädigten Zellen immer mehr ihre Struktur verloren und sind schließlich zu körnigen strukturlosen Schollen umgewandelt, welche zum Teil blaßrot sind. Die infiltrierten Leukocyten sind nie sehr zahlreich, weil sie schon nach 1—2 Tagen der Degeneration verfallen, wie ich bei der aseptischen Fremdkörperentzündung festgestellt habe.

Auffallend ist die Ansammlung von histiocytären Makrophagen. Schon 24 Stunden nach der Operation, noch auffallender aber nach 2—4 Tagen, runden sich die Retikulumzellen und Deckzellen der in der Nähe der Nekrose liegenden lymphatischen Gewebe ab und bilden selbständige Zellen in ihrem Zellsyncytium. Hierbei wird durch alle möglichen Uebergangsbilder die physiologische Histiocytenbildung vollständig bestätigt: die fixen granulierten Retikuloendothelien ziehen ihre Protoplasmafortsätze ein, werden dadurch dicker und plumper und verlieren schließlich ihren Zusammenhang mit den benachbarten Zellen. Zum Unterschied vom physiologischen Gewebe geht diese Makrophagenbildung viel energischer in den erkrankten Gewebspartien vor sich, wo die Gewebselemente intensiver gereizt worden sind. Mitosen kommen in den Retikuloendothelien und isolierten Makrophagen nur selten vor.

Die morphologischen Beschaffenheiten dieser Makrophagen weichen im wesentlichen von den des entzündeten Bindegewebes nicht ab. Die Größe der Zellen ist veränderlich, da die einzelnen Retikuloendothelien schon von Anfang an in ihrem Umfang gewissen Schwankungen unterworfen sind. Sie sind auch je nach den räumlichen Verhältnissen der Gewebsspalten polymorph gestaltet und haben Pseudopodien von wechselnder Größe. Im basophilen Protoplasma sieht man häufig kleine helle und große Vakuolen, welche den Zellen zuweilen eine wabige Struktur verleihen. Andere Zelleinschlüsse, welche ihre Entstehung der phagocytären Tätigkeit verdanken, bestehen aus den ganzen Zellkörpern der Leukocyten, Lymphocyten und Erythrocyten und aus dem Detritus aller möglichen Zellen. Merkwürdig ist, daß die Retikuloendothelzellen schon auf den Entzündungsreiz im fixen Zustand deutlich reagieren. Neben den zahlreichen hellen Vakuolen sind noch zuweilen andere Zellelemente oder Zerfallsmassen (runde braune Pigmentschollen, färbbare Körperchen usw.) im Zelleib eingeschlossen. Diese Zellen nehmen aber nicht so energisch wie die freien Histiocyten an der Phagoczytose teil. Ein Teil der Histiocyten geht selbstverständlich zugrunde; sie lassen dann regelmäßig nach der Auflösung der Karmingranula die diffuse Rotfärbung des Zellkörpers erkennen. Nach weiteren 3—5 Tagen sammeln sich die Makrophagen in dichten Scharen in der Demarkationszone und bilden dort mit dem eingewucherten Gewebe zusammen einen Granulationswall.

Ribbert ließ früher nach der Drüsenresektion die Fremdkörper (in Alkohol fixierte Lungenstücke, Schwammstücke) in die betreffenden Stellen einheilen und untersuchte dann die Einheilungsvorgänge des betreffenden Organs. Mit seinen Untersuchungen stimmen meine darin überein, daß die Retikulumzellen sich mitotisch vermehren, durch Abrundung und Loslösung isolierte Wanderzellen produzieren. Er sah dabei die isolierten Zellen ohne weiteres als Lymphocyten an.

Im weiteren Verlaufe tritt immer deutlicher der Organisationsprozeß

in dem abgestorbenen Gewebe hervor. Junges, gefäßhaltiges Gewebe ist schon in 2—3 Tagen alten Präparaten deutlich zu beobachten. Diese eingewucherten Gefäße verlaufen in den nekrotischen Massen mit mannigfaltigen Knickungen und Schlängelungen, sie anastomosieren vielfach miteinander, wie ich dies schon bei der entzündlichen Neubildung des Bindegewebes beobachtet habe. Die Kerne der Gefäßendothelien sind meistens schon spindlig, zum Teil jedoch noch oval und färben sich durch Hämalaun hell. Ein dem normalen Retikulum ähnliches Netzwerk spannt sich zwischen diesem aus, und zwar besteht es aus protoplasmatischen verzweigten oder ausgezogenen Zellen (Fig. 15. a).

Ribbert beobachtete auch bei der Fremdkörpereinheilung in den Lymphdrüsen ein dem normalen Retikulum analog gebautes Netzwerk, welches in den Fremdkörper eindrang. Er betrachtete dies als jugendliche proliferierende Abkömmlinge der Stützzellen, da sie auch nach außen mit dem Fremdkörper im Zusammenhang stehen, auch ist ein allmählicher Uebergang zwischen beiden zu erkennen. Die Kontinuität des Retikulums der einzelnen Abschnitte würde am besten, wie Ribbert beschrieben hat, durch die Annahme erklärt, daß das junge Netzwerk aus dem alten herauswächst. Die Grundlage für seine Ansicht war durch die Gegenwart von Mitosen in den einzelnen Zellen gegeben.

Die runden Karminkörnchen lagern sich in diesen neugebildeten Zellen in spärlicher Anzahl um den Kern herum ab. Genau derselbe Vorgang ist bei den normalen Retikulumzellen zu beobachten. In manchen Exemplaren sind hingegen diese Granula so dicht über den ganzen Zellkörper verteilt, daß man unsicher ist, ob es wirklich noch die fixen Zellen sind, oder ob es tatsächlich freie Makrophagen (Histiocyten) sind. Es gibt aber Zellen, welche in bezug auf die Karmingranulierung die beiden erwähnten Extreme miteinander verbinden. An manchen Stellen sieht man, daß die protoplasmatischen Fortsätze der neugebildeten Retikulumzellen dicker und breiter geworden sind, und die Zwischenräume, welche von diesen Zellen umsäumt werden, dementsprechend verengert sind. Die Knotenpunkte der retikulären Zellen werden hier protoplasmareicher und enthalten drei oder mehrere Kerne. Auf diese Weise treten eigentümliche syncytiumartige Zellverbände ohne scharfe Begrenzung des Zelleibes auf. Sie können, wie Ribbert sagte, als Riesenzellen bezeichnet werden, welche durch zahlreiche Ausläufer mit den umgebenden neuen Retikulumsyncytien in Verbindung stehen (Fig. 15. Rz.), deren Knotenpunkte hier und da ähnliche Anschwellungen zeigen. Die Verhältnisse lassen sich somit ohne Zweifel so erklären, daß die syncytialen Zellen durch Vergrößerung und Kernvermehrung der neugebildeten Retikulumzellen und durch Verschmelzung dieser vergrößerten Gewebselemente zustande gekommen sind.

Außer den Karminkörnern sieht man gelegentlich in den neugebildeten Retikulumzellen helle Vakuolen, färbbare Substanzen und andere phagocytierte Zellpartikelchen.

Eine andere Art neugebildeter Zellelemente sind die Fibroblasten, welche sich in der Nähe der Drüsenkapsel am stärksten entwickeln. Sie dringen wahrscheinlich zum größten Teil vom Kapselbindegewebe aus ein. Dort verteilen sie sich, unterbrechen die Anordnung der retikulären

Zellen und das neugebildete Gewebe bietet infolgedessen ein äußerst kompliziertes Bild dar. Die charakteristische Form und Gestalt der Fibroblasten ist gewöhnlich von den neuen Retikulumzellen deutlich zu unterscheiden. Da die letzteren jedoch polymorph gestaltet sind und die Gewebsanordnung sehr variiert, so ist eine Unterscheidung der beiden Zellarten bisweilen unmöglich.

Ich habe jetzt das Stützgewebe des neugebildeten Gewebes geschildert, welches vom 2. Tage ab deutlicher aus den gesunden Gewebspartien in das abgestorbene Gewebe vorgerückt ist. In 5—7 Tage alten Präparaten sind diese Substititionsprozesse gegen die abgestorbene Partie immer weiter vorgeschritten; jedoch nicht überall in der gleichen Entfernung vom Rand des gesunden Gewebes, sondern stellenweise treten sie früher auf, an einer anderen Stelle später. Ich muß wieder auf die isolierten oder freien Zellen zurückkommen, welche die Maschenräume oder Gewebsspalten der Stützelemente ausfüllen.

Die Emigration der polynukleären Leukocyten sistiert schon vom 2.—3. Tage an, weil sie schon vielfach zerfallen und zum größten Teil von den Makrophagen phagocytiert worden sind. Die Regenerationsherde werden deshalb von ihnen immer mehr gesäubert.

Die Neubildung und Einwanderung der Makrophagen wird jetzt immer deutlicher. Natürlich wird die Auswanderung von Bluthistiocyten dabei eine untergeordnete Rolle spielen. Zahlreiche Makrophagen liegen in 3—7 Tagen alten Präparaten in den Gewebsmaschen des regenerierenden Gewebsteiles als große, rundliche oder in dem Innenrand der Maschen als längliche polymorph gestaltete Gebilde, welche hier und da Mitosen zeigen. In ihren morphologisch funktionellen Beziehungen stimmen sie mit den histiocytären Makrophagen bei der entzündlichen Neubildung des Bindegewebes überein. An Stellen, wo die wandernden Elemente in allen Größen und mit verschiedenen Kernen dicht gedrängt zusammenliegen, sind die Retikulumzellen nur wenig ausgebildet.

Die Riesenzellen finden sich zahlreicher in den Präparaten, wo die Schwammstückchen eingelegt wurden, als in denen, wo nur Teile reseziert wurden. Kleine Formen mit 2—3 Kernen kommen augenscheinlich durch Vergrößerung der Zellkörper und Kernvermehrung eines Histiocyten zustande. Es ist dabei manchmal keine Spur von Verschmelzung erkennbar. Die Deckzellen des Randsinus und die Retikulumzellen enthalten in der Nähe der regenerierenden Herde sogar schon im fixen Zustand gelegentlich 2—3 Kerne in einem Granuloplasma. Zweifelsohne spielt jedoch die Verschmelzung einzelner Makrophagen bei der Riesenzellenbildung eine große Rolle, weil man da, wo zahlreiche Histiocyten dicht aneinander gedrängt liegen, die Riesenzellen mit Rosettenfiguren sieht.

Diese ein- oder mehrkernigen histiocytären Wanderzellen liegen in den Maschenräumen der neuen retikulumähnlichen Zellen. Ein Unterschied besteht darin, daß die histiocytären Wanderzellen isoliert sind und mit den umgebenden Gewebszellen in keiner Verbindung stehen. Identität der Karmingranulierung und der phagocytischen Tätigkeit zeigt bei den fixen und den wandernden Zellen nur graduelle Unterschiede, trotzdem die Wanderzellen mehr Karminkörnchen enthalten als die andern. Man trifft manchmal eine sehr eigenartige Anordnung der syncitialen Zellen.

Es kann sich dann um echte isolierte Riesenzellen handeln. Die Lymphocyten und Plasmazellen des an die Nekrose angrenzenden Gewebsteiles degenerieren anfänglich durch die direkte Schädigung und werden im weiteren Verlauf der Regeneration von den Phagocyten aufgenommen. Es bleiben jedoch in den Herden stets eine Menge Lymphocyten erhalten, welche durch das Karmin keine diffuse Färbung zeigen. Sie müssen natürlich teils auf die aus dem Blut ausgewanderten, teils auf die im Gewebe präexistierenden Lymphocyten zurückzuführen sein, wenn auch die Zellen dieser beiden Quellen sich durch ihre Form und Gestalt nicht unterscheiden lassen. In 6 Stunden alten Präparaten werden sie zum Teil umfangreicher. Die Kerne werden größer und heller gefärbt; das Protoplasma hat manchmal kurze Auswüchse und bleibt von der Karmingranulierung verschont. Die Histiocyten in den entzündeten Herden haben sich dabei nur spärlich angesammelt. In 24 Stunden werden die großen Lymphocyten noch zahlreicher. Sie bleiben jedoch auch dann noch ungekörnt. Die Anzahl der Histiocyten hat sich vermehrt, sie sind jedoch gegenüber den Lymphocyten immer in der Minderzahl. Sie stammen zumeist aus den in den Lymphdrüsen präexistierenden Histiocyten, sowie durch Ablösung von den Retikuloendothelien. Zweifelhafte Uebergangsbilder von den Lymphocyten zu den Histiocyten sind in selteneren Fällen zu beobachten. In 2—4 Tagen werden die Histiocyten in der Demarkationszone und in den neugebildeten Geweben zahlreicher. Sie werden umfangreicher und liefern durch Mitose die kleinen Zellen. Ebenfalls findet man Mitosen in den Lymphocyten. Die Uebergangsbilder werden zahlreicher, die Anzahl der kleinen Histiocyten nimmt gegenüber den großen zu. In dem neugebildeten Gewebe übertrifft nun auch die Anzahl der Histiocyten die der Lymphocyten.

An dem Verhalten der Lymphocyten in den Follikeln ist merkwürdig, daß die großen und kleinen Lymphocyten, trotzdem die Retikulumzellen proliferieren, zum größten Teil ungranuliert bleiben. Die Lymphocyten in den Follikeln, welche in der Nähe der nekrotischen Herde liegen, vermehren sich während der ersten 7 Tage nicht bedeutend. Aehnliche Tatsachen beobachtete Ribbert, da er fand, daß die Lymphocyten in den Lymphdrüsen im Anfangsstadium der Regeneration unbeteiligt zu sein scheinen.

Die Lymphocyten wachsen und vermehren sich somit in den entzündeten Herden mitotisch. Da Uebergangsbilder von den Lymphocyten zu den Retikulumzellen nicht ganz auszuschließen sind, kann sich ein Teil der Lymphocyten vielliecht in Histiocyten verwandeln. Diese Annahme wird durch die Untersuchungen über die aseptische Fremdkörperentzündung im gewissen Sinne gestützt, bei denen ich feststellte, daß die heranwachsenden Lymphocyten in den ersten Anfängen der Entzündung zumeist ungranuliert bleiben und demgemäß mit den Histiocyten nicht identifiziert werden können, aber später die Trennung zwischen den großen Lymphocyten und kleinen Histiocyten immer schwieriger wird, da man nicht absolut ausschließen kann, daß die großen Lymphocyten Karmin speichern. Auffallend ist freilich, daß die großen Lymphocyten der Keimzentren unter normalen Verhältnissen nie mehr Karmin speichern. Dieser Umstand spricht wieder mehr gegen die Annahme einer Umwandlungsfähig-

keit in karminspeichernde Zellelemente. BABKINA, welcher unter MAXIMOW arbeitete, beobachtete die Proliferation der Retikulumzellen bei der Resektion der Lymphdrüsen und glaubte, daß die Makrophagen durch Loslösung der retikulären Zellen entstehen. Die Polyblasten MAXIMOWS werden nach dieser Autorin erst später aus den Lymphocyten gebildet, da die Lymphocyten innerhalb der Lymphdrüse jüngere Stadien darstellen, als diejenigen des zirkulierenden Blutes.

An 12 und 25 Tage alten Präparaten konnte ich die weitere Entwicklung der Erscheinungen beobachten. Die Proliferation der Retikulumzellen hat aufgehört, weil das neue Gewebe von Fibroblastenzügen, welche nach den mannigfaltigsten Richtungen verlaufen, unregelmäßig durchsetzt worden ist. Das neugebildete Gewebe ist somit narbenähnlicher geworden und ist dadurch charakterisiert, daß es in seinen protoplasmareichen Retikulummaschen schon in ziemlich reichlicher Menge Lymphocyten und daneben auch Plasmazellen enthält. Je weiter man nun von dem gesunden Teil weg geht, desto mehr treten die Züge der Gefäße und Fibroblasten und die dazwischen liegenden neuen Retikulumzellen, die Lymphocyten und Plasmazellen zurück und die Makrophagen nehmen an Zahl immer zu. Das neugebildete Gewebe ähnelt jetzt allmählich dem normalen interfollikulären Gewebe der Lymphdrüsen, trotzdem die Gewebsanordnung im neugebildeten Gewebe unregelmäßiger angeordnet ist und neue Randsinus nicht zustande kommen. Die Neubildung führt nicht zum ganzen Ersatz der verloren gegangenen Lymphdrüsenpartien. In den entferntesten Stellen der neugebildeten Gewebe sieht man Ansammlungen der Zerfallsmassen, welche von einer Schicht Granulationsgewebe mehr oder weniger stark abgekapselt sind.

In diesen narbigen neugebildeten Gewebspartien vermindert sich jetzt die Zahl der histiocytären Wanderzellen. Sie verfallen der Degeneration und die zurückgebliebenen verlieren jetzt den vakuolären Charakter des Zelleibes und werden länglich oder polymorph gestaltet, weil sie sich den räumlichen Verhältnissen der Gewebslücken anpassen. Sie kommen so in das Ruhestadium, wie ich es bei der entzündlichen Neubildung des Bindegewebes gesehen habe.

Merkwürdiger ist die Vermehrung der Lymphocyten und Plasmazellen, welche dem neuen Gewebe das Aussehen des lymphatischen Gewebes verleihen. Die Zellen liegen hier dicht nebeneinander. RIBBERT fand schon bei seinen Einheilungsversuchen, daß die Lymphocyten erst im späteren Stadium reichlicher werden, bis sie an einzelnen Stellen so dicht liegen, daß die Struktur des Gewebes dem Bau normaler Rindenknoten ähnlich wird. Mit diesen Resultaten stimmen meine Versuche überein. Hingegen rechnete er Zellen, welche in ihren Zellkörpern Pigmentkörnchen enthalten, die also meinen Histiocyten entsprechen, zu den Lymphocyten. Da er jedoch die typischen Lymphocyten an keiner Stelle aktive Pigmentschollen aufnehmen sah, nahm er an, daß alle Lymphocyten Abkömmlinge der Retikulumzellen seien und daß diese Pigment enthaltenden Zellen Uebergangsformen von Retikulumzellen zu den Lymphocyten seien. Die Vitalfärbung lehrt uns, daß die Pigmentzellen oder die phagocytierenden Zellen gleichzeitig Karminkörner enthalten, infolgedessen zu den Abkömmlingen der retikulären Zellen gerechnet werden müssen.

Jedenfalls ist es schwer mit Sicherheit zu entscheiden, wie diese lymphocytären Zellen entstanden sind. Zum größten Teil verdanken sie ihre Entstehung der Vermehrung der in loco vorhandenen lymphocytären Zellen. Diese Vorstellung wird durch die Gegenwart von Mitosen in einzelnen Zellen gestützt. Die Emigration der Blutlymphocyten und die Auswanderung der Lymphocyten, welche sich in den benachbarten Lymphdrüsenabschnitten befinden, ist auch nicht ausgeschlossen. Jedenfalls scheiden die Retikulumzellen als Quelle aus. Es läßt sich durch die vitale Färbung eine scharfe Trennung zwischen den Histiocyten und Lymphocyten, wie ich schon bei der Untersuchung des entzündlichen Narbengewebes beobachtet habe, erkennen.

3. Entzündung der Lymphdrüse nach Terpentinölinjektion.

Untersuchungsmaterial.

Die folgenden Kaninchen bekamen 6—8 Tage lang 5,5—7 ccm Lithionkarminlösung in die Venen.

In die beiden Unterschenkeln wurde je $^1/_2$ ccm Terpentinöl intramuskulär injiziert. Nach der Terpentinöleinverleibung habe ich die Tiere in folgenden Abschnitten getötet.

Versuch			Zeitdauer bis zum Tod
Kaninchen	No.	60	1 Tag (24 Stunden nach der Injektion)
,,	,,	61	2 Tage
,,	,,	62	3 ,,
,,	,,	63	4 ,,
,,	,,	64	5 ,,
,,	,,	65	6 ,,
,,	,,	66	8 ,,

Die Größe der angeschwollenen Kniekehlenlymphdrüsen ist je nach dem Fall verschieden, da die Resorption des Terpentinöles nicht immer gleichmäßig geschehen ist und die Größe des Organs bei den gesunden Tieren individuell einige Abweichungen zeigt. Das Muskelgewebe der Unterschenkel nekrotisierte durch die direkte Schädigung durch das Terpentinöl, welche sich manchmal bis auf die Oberfläche der Lymphdrüsen fortpflanzte. In der Umgebung des nekrotisierten Teiles waren heftige Entzündungserscheinungen zu sehen. Die größte Lymphdrüse sah ich bei Versuch No. 64. Die Konsistenz dieser angeschwollenen Lymphdrüsen ist weich. Man sieht auf der Schnittfläche derselben hauptsächlich eine Vergrößerung der Rindensubstanz, welche durch das Karmin sehr schwach rot gefärbt wurde.

Alle Lymphdrüsen bieten mikroskopisch ein ähnliches Bild. Die wichtigsten Veränderungen haben hauptsächlich in der Rindensubstanz, und zwar in den Follikeln und im interfollikulären Gewebe stattgefunden, indem die lymphocytären Elemente der betreffenden Teile stark hyperplasierten und die Follikel ohne scharfe Grenze in das umgebende Gewebe übergingen. Die Gewebselemente werden durch das vorhandene Oedem aufgelockert. In den Keimzentren, im Lymphocytenwall der Follikel, sowie auch im interfollikulären Gewebe wurde eine starke Ver-

mehrung der Lymphocyten konstatiert, aber keine Karmingranulierung. Es finden sich aber hier und da zahlreiche Plasmazellen und deren Uebergangsformen zu gewöhnlichen Lymphocyten. Die Hyperplasie dieser lymphatischen Zellelemente tritt in 3—4 Tage alten Präparaten schon sehr deutlich hervor und man sieht Mitosen in vielen Lymphocyten.

Entgegen dieser energischen Wucherung der lymphocytären Zellen zeigen die karmingespeicherten Elemente nur geringfügige Proliferationen. Es tritt die Abrundung und Loslösung der Retikulumzellen des interfollikulären Gewebes stellenweise vereinzelt oder in Gruppen von mehreren Zellen auf, und die daraus entstandenen Histiocyten bieten verschiedene Formen der amöboiden Bewegung dar.

Die Deckzellen der Randsinus sind von der 24. Stunde ab mehr oder weniger stark angeschwollen und enthalten viele helle Vakuolen. Sie phagocytieren oft Leukocyten und Lymphocyten oder tingible Körperchen. In 4 und 6 Tage alten Präparaten sind erst die Ablösungserscheinungen deutlicher. Die Randsinus der Lymphdrüsen enthalten somit zahlreiche Lymphocyten, daneben auch isolierte Histiocyten, welche aus den Retikuloendothelien entstehen und von vielen phagocytierten Massen vielfach erfüllt sind. Die Blutgefäße des Drüsengewebes sind stark angefüllt. Eine Emigration der polymorphkernigen Leukocyten kommt jedoch innerhalb des lymphatischen Gewebes nicht in beträchtlicher Menge vor. Sie zerfallen zu tropfigen Schollen und werden zum Teil von den histiocytären Makrophagen aufgenommen. Eine Hämorrhagie habe ich nur bei dem Fall No. 65 gesehen.

In den regionären Lymphdrüsen wurde somit nach der intramuskulären Terpentinölinjektion eine Hyperplasie der lymphocytären Elemente, welche von der granulären Karmineinlagerung verschont bleiben, erzeugt. Die Wucherungserscheinungen der lymphocytären und histiocytären Zellen stehen bei diesen Versuchen nicht in Parallelismus und zeigen die lymphocytären Zellen im Gegensatz zu den Histiocyten und Retikuloendothelien nie phagocytierte Zelleinschlüsse in ihrem Zelleib.

4. Spontane Erkrankungen der Lymphdrüsen von Kaninchen.

Ich will hier kurz die Beobachtungen von 2 Fällen referieren, welche ich im Verlauf meines Experimentes zufällig fand. Der eine Fall wurde teilweise schon in Kapitel A. V. d. geschildert (Kaninchen No. 43).

In den angeschwollenen Mesenterialdrüsen dieses Kaninchens sah man zahlreiche submiliar bis reiskorngroße rote Flecke, welche hauptsächlich in der Rindensubstanz lokalisiert waren. Der periphere Teil der Flecken zeigte eine intensiv rote Färbung, welche nach der Mitte allmählich abblaßte. Die Flecken zeigten mikroskopisch das eigentümliche Bild einer subakut verlaufenen Entzündung.

Im Zentrum fanden sich körnige strukturlose Massen, um sie herum ist eine Schicht degenerierter Zellen, welche in der Mehrzahl eine eigentümliche Rotfärbung der Zellkörper zeigen.

Die äußerste Schicht besteht aus zahlreichen polynukleären Leukocyten, Lymphocyten und Histiocyten. An einigen Stellen sind die Histio-

cyten so dicht aneinander gedrängt, als ob die Gewebszellen fast ausschließlich aus ihnen beständen. An anderen Stellen ist das protoplasmatische Netzwerk der Retikulumzellen dicker und breiter geworden, wie ich es in den regenerierenden Herden nach der Exzision von Drüsengewebe beobachtet habe. In ihren engen Retikulummaschen befinden sich Histiocyten und Lymphocyten.

Bei genauerem Zusehen wird die Tatsache bestätigt, daß die histiocytären Makrophagen durch Isolierung der Retikuloendothelzellen entstanden sind. Durch Bacillenfärbung habe ich nach GRAM positive Kokken gefunden, welche teils außerhalb der Zellen, teils auch innerhalb derselben, insbesondere aber zahlreich in den Histiocyten liegen.

Die Histiocyten werden somit bei der spontan entwickelten eitrigen Entzündung durch Loslösung und Abrundung der Retikuloendothelien, produziert, welche außer der Cytophagie auch die Vernichtung der Bacillen leisten.

Der zweite Fall zeigt auch Veränderungen in einer Lymphdrüse, welche in der Kniekehle des linken Hinterschenkels von einem Kaninchen liegen. Das Tier litt an einer eitrigen Entzündung des gleichen Unterschenkels (Kaninchen No. 67). Die Lymphdrüse war bohnengroß angeschwollen. Das mikroskopische Bild ist dadurch sehr interessant, daß die Retikulumzellen der peripheren Partie der Lymphfollikel ebenso auch des interfollikulären Gewebes stark gewuchert sind. Hier und da fast überall im interfollikulären Gewebe sieht man enorme Mengen der karminspeichernden Wanderzellen (Fig. 16), deren morphologische Eigenschaften den Histiocyten entsprechen. An mehreren Stellen gruppieren sie sich dicht in Haufen, wodurch andere lymphocytäre Zellen zur Seite gedrängt werden. Sie drücken sich dabei aneinander, bekommen eine polygonale oder unregelmäßige Gestalt. Die Zellen sind meistens mononukleär, einige davon enthalten 2—3 Kerne. Wenn die Zellen so gedrängt liegen, büßen sie ihre Begrenzung ein, und es entsteht eine Rosette mehrerer Histiocyten. Es ist zweifellos, daß die Zellen durch Isolierung aus den retikulären Verbänden entstanden sind. Die lymphocytären Zellen sind wenigstens dabei nicht bedeutend gewuchert. Die Ursache dieser Erkrankung muß man wahrscheinlich auf die Einwirkung der Toxine der Bacillen zurückführen, welche aus den eiternden Herden durch die Lymphbahnen in die regionären Lymphdrüsen geleitet werden. Die Wucherung der Histiocyten und die Verteilung derselben ähnelt der in den Lymphdrüsen, welche ich in einem späteren Stadium der Kohlenablagerung beobachtete (Kapitel B). *Die Experimente beweisen auch mit Sicherheit, daß die fixen retikulären Elemente unabhängig von den lymphocytären Zellen proliferieren*, und daß die dadurch entstehenden Histiocyten auch bei spontan entstehenden Krankheiten von Kaninchen eine sehr wichtige Rolle spielen.

5. Thymus und andere lymphatische Apparate.

Bei vitaler Färbung mit Lithionkarmin treten im peripheren Teil jedes Thymusläppchens retikuläre karminspeichernde Zellen auf, welche in der Struktur des Zelleibes, wie auch in ihrer Verteilung im Gewebe, völlig identisch sind mit den Retikulumzellen des lymphatischen Gewebes, ab-

gesehen davon, daß sie in der Thymus schwächer entwickelt sind, als bei der gewöhnlichen Lymphdrüse. Der Kern der Zellen ist groß, rundlich oder oval und arm an Chromatin. Runde Karminkörnchen in spärlicher Anzahl verteilen sich über das ganze Hauptzellprotoplasma; protoplasmatische Ausläufer strecken sich nach allen Richtungen und anastomosieren miteinander. Dieser Zusammenhang der retikulären Zellen besteht hauptsächlich in der Rindensubstanz, nach dem Mark des Läppchens zu hat sich das Netz aufgelöst. Die Rinde besteht aus einer enormen Menge runder protoplasmaarmer und dunkelkerniger Zellen, welche in den Maschen des retikulären Gefüges liegen und bekanntlich mit den Lymphocyten identifiziert werden. Diese Zellen bleiben nach Vitalfärbung ungekörnt. Neben diesen lymphocytären Zellen liegen hier und da verstreut größere karminspeichernde Zellen in geringer Zahl. Diese granulierten polymorphen Zellen sind Histiocyten, welche aus Retikulumzellen entstanden sind.

Im Mark liegen zahlreiche, runde oder polymorphe Zellen, welche nach der heutigen Anschauung epitheliale Zellen sind und nach der Vitalfärbung ungekörnt bleiben. Die lebhaft diskutierte Frage, ob die runden Markzellen mit den Lymphocyten identisch sind oder nicht, möchte ich hier offen lassen, da ja die Lymphocyten gleichfalls intra vitam ungekörnt durch Karmin bleiben. Jedenfalls behaupte ich, daß die kleinen lymphocytären Zellen der Rinde, die runden Zellen und netzförmig angeordneten Zellen des Marks, keine vital gefärbten Granulocyten sind. Die mesenchymalen retikulären Zellen und die daraus entstandenen Histiocyten, welche denjenigen der Lymphdrüse entsprechen, hier jedoch schwächer entwickelt sind, bilden das Gerüst der Rindensubstanz. Das Thymusgewebe besteht somit in der Rinde wenigstens zum Teil aus lymphatischer Gerüstsubstanz.

Ribbert beobachtete im Thymusgewebe karminspeichernde protoplasmareiche großkernige Zellen, welche meinen Retikulumzellen oder Histiocyten entsprechen.

In der involvierten Thymus eines alten Kaninchens ist das Fett- und Bindegewebe von außen her zwischen die Läppchen und teilweise auch in die Rindensubstanz hineingewuchert. Die beiden Substanzen des Thymusgewebes sind in der bekannten Weise atrophiert, ohne jedoch abnorme Rotfärbung zu zeigen. Die isolierten Histiocyten werden zahlreicher, wie bei dem nicht involvierten Organ, was wahrscheinlich durch Reduktion der retikulären Zellen bedingt wird.

Im interstitiellen Fett- und Bindegewebe werden jetzt die rot granulierten Klasmatocyten zahlreicher als zuvor, sie liegen bisweilen in langgestreckter Form dicht an der Gefäßwand; an anderen Stellen bilden sie Gruppen von mehreren Zellen. Nach den oben erwähnten Untersuchungen läßt sich vermuten, daß die Anwendung der Karminmethode bei Untersuchung der akzidentiellen Involution dieses Organes neue Tatsachen zu unserer Kenntnis bringen wird. Diese Untersuchungen führt Fulci im hiesigen Institute systematisch durch. Ich selber kann nur über zwei Fälle von spontan entwickelter Thymuserkrankung berichten. Der erste Fall fand sich bei dem Tiere, über das ich im Kapitel unter „spontan entwickelte Pericarditis eines Kaninches“ berichtet habe (Versuch No. 43). Die Thymus befindet sich in einem vorgerückten Stadium der Entzündung.

Das Organ ist schon zur Altersinvolution geneigt, und von einer mächtigen Schicht von Bindegewebe durchsetzt. In diesem Fett- und Bindegewebe zwischen den Thymusläppchen liegt eine kolossale Menge der karminspeichernden einkernigen Makrophagen (Histiocyten), welche in der Mehrzahl abgerundet. und gleichzeitig von hellen Vakuolen durchsetzt worden sind, wie ich es bei der Entzündung des öfteren beschrieb. Nicht nur im interstitiellen Bindegewebe, sondern auch im Parenchym des Organs, welches an manchen Stellen an der Entzündung beteiligt ist, sieht man freie Histiocyten, die in der Rindensubstanz durch Ablösung der Retikulumzellen entstanden sind. Es finden sich daneben auch typische große und kleine Lymphocyten, sowie auch MARSCHALKOs Plasmazellen. Zwischen den kleinen runden Histiocyten und den lymphocytären Zellen bestehen deutliche morphologische Unterschiede. Der zweite Fall stammt von einem Kaninchen, welches an multiplen Abszessen insbesondere im subkutanen Gewebe des Lenden- und Brustteiles erkrankt war (Versuch No. 68). Das Tier war jung und hatte eine weniger involvierte Thymus. Hier und da bestanden im Parenchym der Thymus kleine Abszesse; ihr Zentrum bestand aus blaßrosa gefärbten Zerfallsmassen. In ihrer Umgebung eine Zone nekrotisierter Zellen. Von diesen sind die epithelialen Markzellen und die daneben liegenden Wanderzellen infolge der Degeneration diffus gerötet. Sehr merkwürdig ist das Verhalten der Makrophagen (Histiocyten), welche zum größten Teil aus peripheren granulierten Retikulumzellen entstehen, durch amöboide Bewegung fortwandern und die entzündeten Herde umsäumen.

Um das Verhalten der histiocytären Retikulumzellen kennen zu lernen, ist es natürlich absolut notwendig, daß man genauer alle Entwicklungsstadien der Thymus nach der Vitalfärbung untersucht, d. h. in einer Serie vom jungen Tiere bis zum alten kennen zu lernen. Aber schon diese beiden Fälle machen es glaubhaft, daß unter pathologischen Verhältnissen aus den granulierten Retikulumzellen der Rinde zahlreiche Histiocyten hervorgehen. Die Verhältnisse sind genau die gleichen wie bei der Lymphdrüse. Da die neuen Untersuchungen vieler Autoren übereinstimmend ergeben haben, daß die Thymus eigentlich ein epitheliales Organ ist, welches im embryonalen Zustande bei der lymphoiden Umwandlung vom angrenzenden mit Lymphocyten infiltrierten Gewebe durchsetzt wird, so besteht kein Zweifel, daß die Retikulumzellen beider Organe auch in derselben Art und Weise auf den Entzündungsreiz reagieren und isolierte Histiocyten produzieren.

Die Zellformen anderer lymphatischer Apparate, welche in verschiedenen Abschnitten der Schleimhaut sich befinden, färben sich nach der Vitalfärbung in gleicher Weise wie die Lymphdrüsen. Die Tonsilla palatina und die Noduli lymphatici der Darmschleimhaut bestehen aus den Keimzentren und dem dazwischen liegenden interfollikulären Gewebe. Die Retikulumzellen sind im interfollikulären Gewebe stärker als in den Keimzentren. Durch Abrundung und Loslösung werden Histiocyten gebildet, welche in morphologischer wie funktioneller Hinsicht mit denen

der Lymphdrüse identisch sind. Die Lymphocyten und Plasmazellen, wie auch die Mastzellen bleiben von der Karmingranulierung verschont.

In manchen Tieren habe ich mehrere miliargroße rote Flecke in den Lymphknoten des Darmes gefunden, welche sich als mikroskopisch kleine Abszesse herausstellten. In der Peripherie derselben sind oft karminspeichernde Makrophagen zu sehen, welche zum größten Teil Abkömmlinge retikulärer Zellen sind.

Zusammenfassung.

Von meinen Untersuchungen über die Pathologie der Lymphdrüse bei Tuberkulose und bei der Ablagerung ven feinen Fremdkörpern (Tuscheteilchen) werde ich in nächstfolgenden Kapiteln Bericht geben. Die Ergebnisse meiner vorstehenden Untersuchungen über die lymphatischen Apparate lehren uns folgendes:

1) Es scheint als zweifellos erwiesen, daß die Keimzentren des lymphatischen Gewebes an der Lymphocytenneubildung sich beteiligen (FLEMMING, PAULSEN, BENDA, WEIDENREICH usw.). Außerhalb der Keimzentren sind die Lymphocyten teilungsfähig und liefern durch Mitosen neue Elemente (FLEMMING, MÖBIUS, PAULSEN, HOYER, GULLAND, BENDA, DOMINICI, V. EBNER, HELLY, WEIDENREICH, MARCHAND, WALLGREN usw.). Die Produktion der Lymphocyten ist somit nicht nur auf die Follikel beschränkt, sondern sie findet überall im ganzen lymphatischen Gewebe statt.

Ueber die Beteiligung der Retikulumzellen und der daraus entstandenen Makrophagen an der Lymphocytenbildung sind die Ansichten der Autoren recht verschieden. Viele Autoren behaupten, daß die Makrophagen aus den Retikulumzellen und Endothelzellen der Randsinus entstehen (RIBBERT, BAUMGARTEN, SCHUHMACHER, THOMÉ, HELLY, BEATTIE, WEIDENREICH, MARCHAND, BABKINA, JOEST und EMSHOF, LABBÉ etc.). Die Hauptschwierigkeit besteht dabei meiner Meinung nach darin, daß es bei den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden keine scharfe Differenz zwischen den retikulären Makrophagen und den gemeinen Lymphocyten gibt, während die beiden Zellarten nach der Vitalfärbung durch die elektive Karmingranulierung voneinander zu unterscheiden sind. Deshalb hat man die retikulären Makrophagen oft ohne weiteres mit den gemeinen Lymphocyten identifiziert oder geglaubt, daß die Makrophagen durch Weiterentwicklung aus den Lymphocyten entstanden und demgemäß von retikulären Makrophagen nicht zu trennen sind (DOMINICI, HELLY). RIBBERT und BAUMGARTEN gehen so weit, die Lymphocyten aus den Retikulumzellen hervorgehen zu lassen.

Nach SCHUHMACHER, THOMÉ, HELLY etc. stammen die Makrophagen ausschließlich von den Retikuloendothelien der Lymphdrüse, während nach HELLY auch die Lymphocyten zu einem gewissen Grade Makrophagen bilden können. DOMINICI unterschied zwei Arten von Makrophagen, große Makrophagen aus dem Retikulum, andere kleine und mittelgroße Formen aus den Lymphocyten. Er zog zwischen den beiden Makrophagenarten eine scharfe Grenze, glaubte jedoch, daß auch Zwischenformen zu finden seien, wenn auch in geringer Zahl. Nach BABKINA stammen die Lymphocyten nie von fixen Zellen; die Polyblasten entstehen durch Umwandlung von Lymphocyten.

Das retikuläre Bindegewebe besitzt nach MARCHAND allem Anschein nach die Bedeutung eines jungen Mesenchymgewebes, welches jederzeit fähig ist, neue junge indifferente Zellen zu produzieren. Ob diese Zellen aber die Bedeutung echter Lymphocyten haben, ist nach ihm fraglich. JOEST und EMSHOF konstatierten, daß die Lymphocyten der Keimzentren bloß von den vorhandenen lymphoiden Elementen herstammen können, während die Retikuloendothelien lediglich Makrophagen liefern. LABBÉ beobachtete hingegen neuerdings außer den Makrophagen, welche er von den fixen Zellen herleitete, große phagocytäre mononukleäre Zellen in den Keimzentren der Lymphdrüse vom Meerschweinchen. Nach RUFFER entstanden hingegen die Makrophagen der PEYERschen Plaques beim Kaninchen durch eine ununterbrochene Reihe von Uebergangsformen aus den Lymphocyten. Nach GULLAND entstehen die Makrophagen der Lymphdrüse durch Heranwachsen phagocytierender Lymphocyten, niemals stammen sie von den fixen Zellen des Retikulums ab.

Diese Meinungsverschiedenheiten über die Beteiligung der Retikuloendothelien an der Lymphocytenbildung erklären sich daraus, daß es keine Differenzierungsmethode zwischen lymphocytären und retikuloendothelialen Zellen gibt. Diesen Mangel der Untersuchungsmethode behebt die Vitalfärbung, da sie die retikulären Zellen von den lymphocytären Elementen durch ihre spezifische Granulierung mit voller Klarheit scheidet.

2) In der normalen Lymphdrüse unterscheidet man zweierlei Zellarten; die eine Zellart, welche nach der Vitalfärbung kein Granuloplasma aufweist, entspricht nach ihren morphologischen Eigenschaften den Lymphocyten und den daraus entstandenen Plasmazellen. Die andere hingegen mit ihrer typischen Karmingranulierung gehört zu den Makrophagen, welche in morpho-

logischen und funktionellen Beziehungen mit den Histiocyten des zirkulierenden Blutes und des serösen Transsudates identisch sind.

Schon die Ursprungsstätte der beiden Zellarten ist verschieden. Die Lymphocyten gehen hauptsächlich in den Follikeln, aber auch im interfollikulären Gewebe und sogar in den Randsinus aus gleichartig vital ungranulierten Zellen durch Mitose hervor. Dagegen entstehen die Histiocyten aus den Retikuloendothelien, welche sowohl im seßhaften Zustand, d. h. als fixe Gewebselemente, wie auch als isolierte Zellen stets granuliert und phagocytär sind. Ein Unterschied besteht darin, daß die Histiocyten nach der Ablösung intensiver speichern und lebhafter phagocytieren, als früher. Bei der Mitose der Zellen fehlen die Karminkörner nicht.

3) Unter pathologischen Verhältnissen geschieht die Ablösung der Retikuloendothelien lebhafter und häufiger. Eine kolossale Menge von Histiocyten entsteht nach Einwirkung des Entzündungsreizes durch Abrundung und Loslösung der Retikuloendothelien. Die dadurch entstandenen Histiocyten sind in allen morphologischen und funktionellen Eigenschaften mit denjenigen in anderen Entzündungsherden identisch. Sie vermögen durch Verschmelzung kleinerer Zellelemente die histiocytären Riesenzellen zu bilden, welche ihrerseits gleichfalls als Makrophagen fungieren.

Die Retikulumzellen besitzen andererseits die Fähigkeit, durch Proliferation neue, gleichartige retikuläre Zellen zu liefern. Diese neugebildeten Retikulumzellen bilden durch Verschmelzung größere syncytiale Zellen. Auch produzieren diese neuen Retikulumzellen höchstwahrscheinlich durch Loslösung freie Zellen, welche mit den gewöhnlichen Histiocyten identisch sind. Die Eigenschaften der Retikulumzellen sind nach der Proliferation nicht wesentlich verändert.

Bei der Degeneration nehmen die histiocytären Zellen (Retikulumzellen, Histiocyten, Riesenzellen) nach der Auflösung der Karmingranula gleichfalls eine diffuse Rotfärbung des Zelleibes an.

4) Die Karmingranulierung darf somit nicht als übergehende Funktion der Zellen betrachtet werden, sondern sie beweist einen genetischen Zusammenhang mit den ursprünglichen Zellen.

5) Die Beziehungen zwischen den Retikulumzellen und Fibroblasten sind heute noch nicht klargestellt, trotzdem THOMÉ, KLING, BARTEL, HEIDENHAIN u. a. auf die Fibrillenbildung im Retikulum hingewiesen haben. Die Retikulumzellen sind meiner Erfahrung nach von den gewöhnlichen Fibroblasten dadurch unterschieden, daß sie unter normalen und pathologischen Zuständen durch Los-

lösung und Abrundung histiocytäre Makrophagen liefern, einen ständigen Bestandteil des adenoiden Gewebes. Sie zeigen einen engen Zusammenhang mit den Deckzellen der Randsinus, welche von vielen Autoren als modifizierte Endothelzellen betrachtet werden. Die beiden genannten Zellen sind in der Verteilung innerhalb des lymphatischen Gewebes und in ihrer Funktion nicht zu unterscheiden, da sie beide Phagocyten sind, durch Isolierung gleichartige Histiocyten liefern und die runden Karmingranula annehmen, obwohl die Granula von den Deckzellen der Randsinus zu den Retikulumzellen der Zahl nach allmählich abnehmen. Die Retikulumzellen sind somit eine mesenchymale Zellart, welche von den Fibroblasten abweicht und mit den spezifischen Randsinuszellen im nächsten Zusammenhang steht. Ob sie jedoch einer jugendlichen Stufe des Mesenchymgewebes entsprechen, wie MARCHAND es darstellt, oder ob sie vielmehr in bestimmter genetischer Verbindung mit den Endothelzellen stehen, das kann ich nicht entscheiden.

6) Wir kommen nun zu der wichtigen Frage, ob die Lymphocyten in Makrophagen sich wandeln können? Wie ich bereits erwähnte, beobachteten viele Autoren die Makrophagenbildung von seiten der Retikulumzellen. Da die gewöhnlichen hämatologischen Untersuchungsmethoden zur Differenzierung der Makrophagen und Lymphocyten nicht ausreichen, da des weiteren beide Zellen mononukleäre Zellen mit schwach basophilem Protoplasma und beide bald klein bald groß sind, so betrachtete man im allgemeinen die beiden Zellarten als zu einer Zellreihe gehörig und den Uebergang von einer zur anderen als möglich. Die Vitalfärbung zeigt dagegen, daß die beiden Zellarten schon in ihrer Ursprungsstätte verschieden sind und somit die Karmingranulierung einen genetischen Zusammenhang mit den mütterlichen Gewebszellen zeigt. Die kleinen Histiocyten zeigen schon in der Karmingranulierung und einem großen hellgefärbten Kern ihre Verschiedenheit von gemeinen Lymphocyten.

In den normalen Lymphdrüsen ist das fragliche Bild eines Ueberganges von Lymphocyten zu Histiocyten sehr selten zu sehen. Bei der Entzündung (Terpentinölinjektion, Resektion der Lymphdrüsen) sind die großen Lymphocyten zahlreicher geworden. Alsdann scheint mir ein Uebergang möglich derart, daß die großen Lymphocyten protoplasmareicher werden, ihr Kern größer und heller, seine Einbuchtung deutlicher wird.

Die Wucherungserscheinungen der beiden Zellen gehen jedoch nicht immer parallel. Im Anfangsstadium der Lymphdrüsenresektion,

sowie bei Spontanerkrankung der Lymphdrüse, proliferieren die histiocytären Zellen ohne bedeutende Vermehrung der lymphocytären Zellen. Die letzteren vermehren sich erst im späteren Stadium der Reaktion, wenn die Neubildung der retikulären Elemente bereits zum Stillstand gekommen ist. Bei der Terpentinölinjektion wird zuerst in den regionären Lymphdrüsen eine Hyperplasie der lymphatischen Elemente konstatiert, während die Histiocyten später durch Abrundung und Loslösung zahlreicher geworden sind.

Ueberblickt man all diese Tatsachen, so kann man vermuten, daß die Lymphocyten und Histiocyten in verschiedenartigen Bildungsstätten entstehen und auch in ihren biologischen Beziehungen auseinanderzuhalten sind. Nur ein kleiner Teil der Lymphocyten mag wohl zu histiocytären Makrophagen sich weiterbilden. Die meisten Lymphocyten bleiben dagegen, trotzdem sie größer geworden sind, als vital ungranulierte Zellen in den Lymphdrüsen, ohne ihre eigentlichen biologischen Eigenschaften einzubüßen.

Bezüglich der Herleitung der Lymphoblasten (Keimzentrumszellen) von den Retikulumzellen fehlt es auch an direkten Beweisen. Man kann nach genügender Einverleibung von Lithionkarmin ganz spärliche runde Karminkörnelung in den Retikulumzellen der Lymphfollikel erzeugen, deshalb müssen die Retikulumzellen von den Keimzentren (Lymphogonien) verschieden sein. Ich habe auch keinen Anhaltspunkt dafür gewonnen, daß die vital granulierten Histiocyten in die Lymphocyten und Plasmazellen MARSCKALKOs übergehen. Daß die gemeinen Lymphocyten mitotisch nicht nur von den Lymphoblasten, sondern auch von den mittelgroßen Lymphocyten produziert werden können, stellten schon WEIDENREICH etc. fest.

VII. Milz.

1. Das Verhalten der normalen Milz bei der Vitalfärbung.

Das gleiche, was man an den Follikeln und follikulären Strängen der Lymphdrüse beobachtet hat, trifft in bezug auf die Mengenverhältnisse der verschiedenen Zellarten in der Kaninchenmilz zu. Die MALPIGHIschen Körperchen, welche von vielen Autoren als eine adenoide Infiltration der arteriellen Gefäßscheiden aufgefaßt werden, enthalten spärliche Retikulumzellen, die zumeist radiär angeordnet sind. Diese Zellen enthalten einen großen, hellgefärbten, rundlichen oder ovalen Kern. Das schwach basophile Protoplasma schickt Fortsätze aus, welche mit denjenigen der benachbarten Zellen anastomosieren. Des weiteren besteht das Follikelgewebe aus dicht aneinander gedrängten Lymphocyten. Die Keimzentren enthalten große und mittelgroße Lymphocyten, welche nach der Peripherie

hin ganz allmählich in den Lymphocytenwall übergehen, der eine enorme Ansammlung von kleinen, sowie einigen wenigen großen Lymphocyten darstellt. In bezug auf die Anordnung der Zellen sind in der Milz ein und desselben Kaninchens die verschiedensten Variationen nachweisbar. Die Keimzentrenzellen fehlen in dem einen Follikel vollständig, es kommt dann eine ganz unregelmäßige Anhäufung von kleinen und großen Lymphocyten zustande. Größe und Gestalt des Kerns, wie auch Basophilität der Lymphocyten sind bei einzelnen Exemplaren gewissen Abweichungen unterworfen, nie aber zeigen sie Karmingranulierung. Hie und da zerstreut sieht man Mitosen der Lymphocyten. Die Histiocyten der roten Pulpa, welche ich sogleich beschreiben will, sind anscheinend in den Follikeln nur in spärlicher Zahl vor allem in der Randzone zu beobachten. An manchen Stellen erstreckt sich das follikuläre Gewebe bis weit in die Pulpa hinein und ist ihr gegenüber nicht scharf abgegrenzt; an anderen Stellen wird die Knötchenrandzone durch eine dichte Masse von Pulpazellen (Retikulumzellen) abgegrenzt, welche mit ihren protoplasmatischen Ausläufern mit den Retikulumzellen innerhalb der Follikel im Zusammenhang stehen.

Es genügt hier darauf hinzuweisen, daß die Follikel des normalen Kaninchens fortwährend durch Mitosen Lymphocyten produzieren, welche in all ihren Zuständen, d. h. in der mannigfach wechselnden Größe ihres Zelleibes und auch bei der Mitose, niemals rote Granula aufweisen. Ein Hauptunterschied gegenüber der roten Pulpa liegt darin, daß in den Follikeln nur ganz wenig Histiocyten gebildet werden.

Die rote Pulpa (Fig. 17) enthält bekanntlich viele Venensinus. Zwischen den einzelnen Sinus spannen sich dicht die Retikulumzellen und Pulpazellen, welche reich an Protoplasma sind. Von der Hauptmasse des Protoplasma, in welcher der Kern eingebettet ist, gehen protoplasmatische Ausläufer in verschiedener Länge und Stärke aus. Der eine Fortsatz liegt dicht an der endothelialen Außenfläche des einen Sinus, ein anderer an der Außenfläche des benachbarten Sinus. Selbstverständlich anastomosieren die Zeilen auch untereinander durch ihre Ausläufer. Auf diese Weise entsteht ein retikuläres Zellgerüst zwischen den Venensinus. Der Kern der retikulären Zelle ist größer und mit seinem lockeren Chromatinnetz heller gefärbt, als der der Lymphocyten. Er ist rundlich, meistens oval, kann aber bisweilen langgezogen oder eckig unregelmäßig erscheinen. Im Protoplasma sieht man stets runde Karmingranulierung, welche in der Hauptmasse des Zelleibes um den Kern herum in großer Zahl, aber vereinzelt auch bis in die Ausläufer hinein gelagert sind. Das Bild ähnelt also dem der Retikulumzellen des interfollikulären Gewebes der Lymphdrüse. Es unterscheidet sich hauptsächlich dadurch, daß die Venensinus der Milz zahlreicher als die Randsinus der Lymphdrüse eingebuchtet sind und die benachbarten Venensinus in engeren Abständen zusammenstehen; die Retikulumzellen der roten Pulpa sind dichter und zahlreicher als die des interfollikulären Gewebes.

Die engen Maschenräume zwischen den Retikulumzellen der roten Pulpa beherbergen viele freie Zellen, welche nach der Vitalfärbung in zweierlei Zellarten, eine rot gekörnte und eine andere nicht rot granulierte Zellart, sich scheiden; die granulierten Zellen sind von verschiedener

Größe. Die kleinste Form übertrifft an Größe kaum die mittelgroßen Lymphocyten, während die größte Form um ein Vielfaches größer ist. Am häufigsten sind jedoch mittelgroße Zellen, welche die großen Lymphocyten an Umfang übertreffen und in kontinuierlicher Reihe die beiden Größenextreme miteinander verbinden. In der Regel sind sie abgerundet, aber auch oft polymorph gestaltet, indem die Zellen den räumlichen Verhältnissen der Gewebsspalte, worin sie liegen, sich anpassen. Zahlreiche runde Karminkörnchen verteilen sich dicht über den ganzen Zelleib.

Was die Herkunft dieser freien Zellen angeht, so konstatiere ich mit Sicherheit nach unzweideutigen Bildern, daß die Retikulumzellen durch Abrundung diese freien Zellen liefern, indem sie ihre Ausläufer einziehen, sich abrunden und reicher an Protoplasma werden. Die innere Struktur des Kerns ändert sich dabei nur wenig, das Chromatinnetz erscheint häufig dicker, die nukleolenähnlichen Chromatinklümpchen deutlicher, vielleicht auch etwas größer als zuvor. Der rundliche, meist ovale Kern rückt oft nach dem Randteil der Zellen zu und nimmt also eine exzentrische Lage ein. Die Gestalt des Kerns hat sich oft geändert, seine dem Zentrum zugekehrte Fläche ist abgeplattet oder schließlich sogar eingebuchtet, — eine oft wiederkehrende Form des histiocytären Makrophagenkerns. Die Retikulumzellen produzieren demnach die kleinen und mittelgroßen Histiocyten, welche alsdann durch weiteres Wachstum sich vergrößern und zu den Splenocyten werden. Die Karmingranulation wird nach Ablösung der Zellen, wie ich ja auch bei der Histiocytenbildung der Lymphdrüse beobachtet habe, dichter und lebhafter.

In den Retikulumzellen und häufiger noch in den isolierten karminspeichernden Zellen (Splenocyten) sieht man gelblich-braune Pigmentschollen, welche bald zahlreicher, bald spärlicher neben den roten Körnchen lagern. Außerdem umschließt das Granuloplasma dieser Zellen zuweilen Erythrocyten, polynukleäre Leukocyten und Lymphocyten oder deren Zerfallspropukte. Demnach sind diese Karminzellen energische Makrophagen und dürften den „mononukleären Makrophagen", Splenocyten Türks, Erythrophagen oder Pigmentphagen entsprechen. Die Zellen der Pulpa sind also, um es noch einmal zu wiederholen, im fixen Zustand als Retikulumzellen wie auch als freie Zellen mononukleäre energische Makrophagen mit vitaler Granulierung.

Andere intra vitam nicht granulierte Zellen zerfallen in lymphocytäre und myeloische Zellen. Die Gesamtmenge beider Zellen ist in der roten Pulpa geringer als im interfollikulären Gewebe der Lymphdrüse, da die Retikulumzellen (Pulpazellen) der Milz viel stärker sind und dichter stehen als die der Lymphdrüse. Gelegentlich sind in der roten Pulpa Mitosen der Lymphocyten zu sehen. Nach übereinstimmenden Angaben vieler Autoren (Flemming, Möbius, Paulsen, Hoyer, Gulland, Benda, Dominici, v. Ebner, Helly, Weidenreich, Wallgren usw.) entstehen die Lymphocyten hauptsächlich in den Follikeln und nur zum Teil auch in der roten Pulpa. Myeloische Zellelemente finden sich insbesondere beim jungen Kaninchen in großer Zahl. Myelocyten, polynukleäre Leukocyten, Knochenmarkriesenzellen und Erythroblasten bleiben aber alle vollständig verschont von der Karmingranulation, eine Tatsache, die man im Knochenmark bestätigt findet. Ob ein Uebergang von den Lymphocyten zu den

Histiocyten in der normalen Milz stattfindet, scheint mir schwer zu entscheiden. Nach der histologischen Untersuchung unterliegt es keinem Zweifel, daß die Histiocyten größtenteils Abkömmlinge der retikulären Zellen (Pulpazellen) sind. In der roten Pulpa sind die kleinen Histiocyten zahlreicher als im interfollikulären Gewebe der Lymphdrüse. Einige kleine Histiocyten, die sich nach Form und Struktur des Kerns nicht wesentlich von den großen Lymphocyten unterscheiden, enthalten doch immerhin einige spärliche feine Körnchen.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit das Verhalten der Venensinus hervorheben. Die Endothelzellen, welche mit ihrem in die Länge gezogenen abgeplatteten Protoplasma das Lumen der Venensinus umsäumen, enthalten zahlreiche rote Körner. Da diese Granula bis in ihre dünne Protoplasmalamelle dicht ausgebreitet sind, so tritt das Lumen scharf hervor, wie ich es bei der Beschreibung des Knochenmarks geschildert habe. Neben diesen Karminkörnern enthalten die Deckzellen noch braune Pigmentschollen. Nach ihrer Anordnung im Gewebe, wie auch in ihren morphologischen und funktionellen Eigenschaften entsprechen diese Zellen den Deckzellen der Lymphdrüsensinus, abgesehen davon, daß in der Milz die Deckzellen einen mit dem Blut gefüllten Raum umschließen und dichter nebeneinander liegen, während sie in den Lymphdrüsen die Wand von Lymphräumen bilden und in lockerer Verbindung miteinander stehen. Daß diese Deckzellen direkt durch Ablösung die isolierten Makrophagen bilden, läßt sich unter dem Mikroskop nicht ohne weiteres feststellen. Tatsächlich sieht man ja Zellen mit rundem Kern, welche an der Wand der Sinus ausgestreckt liegen, deren Protoplasma in der Umgebung des Kerns dicker geworden ist. Man bekommt dabei den Eindruck, als hätten die Deckzellen wirklich ihre dünnen Protoplasmaausläufer eingezogen und wären jetzt auf dem Wege der Ablösung begriffen. Das Bild läßt jedoch auch noch eine andere Deutung zu, daß nämlich Makrophagen pulpären Ursprungs bei ihrem Durchtritt durch die Spalten der Deckzellen hindurch fixiert worden sind. Das wäre durchaus möglich. Erwägt man aber den engen Zusammenhang zwischen den Deckzellen der Lymphdrüse und denen der Milz, so kann man wohl annehmen, daß auch die Deckzellen der Milzsinus höchst wahrscheinlich im normalen Zustand durch Loslösung isolierte Makrophagen bilden. Diese Annahme gewinnt an Wahrscheinlichkeit bei Beobachtung der Milznekrose, bei welcher ganz sicher karminbeladene Makrophagen aus den Deckzellen hervorgehen. Bei der Cholesterinfütterung des Kaninchens beobachtete ANITSCHKOW im hiesigen Freiburger Institut, daß die Sinusendothelien nach der Cholesterinspeicherung plumper wurden und von der Wand sich ablösten.

Das Blut der venösen Sinus besteht aus Erythrocyten, aus Leukocyten mit verschiedener Granulierung und Lymphocyten; alle diese Zellen zeigen keine Karmingranulation. Daneben treten zahlreiche rot granulierte Zellen auf, welche in ihrem Zelleib zuweilen gelblich-braune Pigmentschollen oder Leukocyten etc. enthalten. Kleine, mittelgroße oder große Formen liegen nebeneinander. Im Gegensatz zum zirkulierenden Blute sind hier zahlreiche große Formen der Histiocyten vorhanden. Die Histiocyten der Milzvenen und die Splenocyten der roten Pulpa sind in allen morphologischen und funktionellen Eigenschaften identisch.

2. Regenerationsprozesse der Milz.

Untersuchungsmaterial.

Bei den folgenden Kaninchen wurde ein Teil der Milz durch direkte Berührung mit glühendem Spatel beschädigt. Die Tiere wurden in wachsenden Zwischenräumen durch Chloroformnarkose getötet. Vor dem Tode habe ich während 6—8 Tagen täglich einmal 4—7 ccm Karminlösnng in die Venen einverleibt.

Kaninchen	No.	68	getötet	nach	5	Stunden
„	„	69	„	„	24	„
„	„	70	„	„	2	Tageu
„	„	71	„	„	4	„
„	„	72	„	„	7	„
„	„	73	„	„	9	„

In der Schnittfläche der Milz sieht man bei jedem Fall eine intensiv rote Färbung im Grenzgebiet zwischen den gesunden und nekrotischen Teilen, welche nach dem Zentrum der Nekrose zu allmählich abblaßt.

Der Hauptzweck dieser Experimente war der, die Regenerationsprozesse in der Milz, und zwar das Verhalten von proliferierenden Zellelementen genauer kennen zu lernen. Da die nekrotische Partie des Organs vom gesunden Gewebsteil ziemlich rasch durch Proliferation der Fibroblasten abgekapselt wurde und das eigentliche Milzgewebe in die nekrotischen Massen nicht energisch eingewuchert ist, so kann ich leider in diesem Kapitel eine genauere Darstellung des neugebildeten eigentlichen Milzgewebes nicht bringen.

In den 5 Stunden alten Präparaten ist die ganze Struktur der Milz an mehreren Stellen durch die starke Blutung und durch die direkte Hitzeeinwirkung vernichtet. Aus den Pulpazellen sind die Karminkörnchen verschwunden und das Zellprotoplasma färbt sich diffus rot. Der Kern ist dabei oft pyknotisch leuchtend rot, sieht auch mit seiner unregelmäßig gezackten Kontur wie geschrumpft aus, oder er zerfällt in kleine rote Trümmer. Die myelogenen und lymphogenen Zellen, welche im normalen Zustand an der Karmingranulierung keinen Anteil nehmen, zeigen gleichfalls mannigfaltige Degenerationszeichen, vor allem auch die diffuse Rotfärbung des Zellleibes.

In den 24 Stunden alten Präparaten und noch mehr in den späteren Stadien wandeln sich diese degenerierten Zellen zu körnigen strukturlosen Massen um. In der peripheren Zone, wo der karminhaltige Körpersaft durchzutreten vermag, sind diese Massen blaßrot, während sie in der Mitte der Nekrose fast ungefärbt bleiben. Die Emigration und Exsudation aus den Blutgefäßen, besonders diejenige der polynukleären Leukocyten, gehen in der gleichen Weise vor sich, wie bei der aseptischen Fremdkörperentzündung der serösen Höhlen. Um die nekrotischen Herde herum erweitern sich die Blutgefäße der Pulpa und der Follikel. Die polynukleären Leukocyten wandern in den frühen Stadien aus, zerfallen aber schon nach 2—3 Tagen vielfach in tropfige Schollen. Die Makrophagen kriechen vom ersten Tage ab immer zahlreicher in die Demarkationszone hinein und bilden dort einen Granulationswall. Ihr Zelleib paßt sich der Gestalt

der Gewebsspalten an. Sie sind zumeist von zahlreichen Vakuolen und phagocytierten Zelleinschlüssen durchsetzt.

Die Zerfallsmassen des Gewebes werden demnach von einer wachsenden Zahl von Makrophagen nach und nach aufgenommen. Zweifellos stammen diese Makrophagen zum Teil aus dem Blut, der größte Teil jedoch kommt aus dem eigentlichen Milzgewebe der Umgebung. Genaue Beobachtung ergibt, daß zahlreiche Pulpazellen in Reaktion auf den entzündlichen Reiz sich abrunden und in amöboider Bewegung nach der Nekrose hinauswandern. Die Endothelzellen der erweiterten Venensinus, welche meistens von Thrombusmassen verstopft erscheinen, werden plumper durch Einziehen ihrer granulierten Ausläufer. Der Prozeß der Makrophagenbildung von seiten der fixen Gewebselemente ist somit bei der Nekrose nicht wesentlich verschieden von dem im normalen Milzgewebe, abgesehen davon, daß die Neubildung der Histiocyten viel häufiger und intensiver vor sich geht. Im Gegensatz zum Normalzustande liefern in der Demarkationszone außer den Endothelzellen auch die Retikulumzellen der Follikel durch Abrundung sehr zahlreiche Histiocyten. Die Lymphoblasten, Lymphocyten der Follikel, welche im normalen Zustande durch Mitosen zahlreiche Lymphocyten liefern, vermehren sich im ganzen Verlauf meines Versuches nur unbedeutend. Im Verlaufe der Zeit nach der Operation sind zahlreiche Lymphocyten nicht nur in den Follikeln, sondern auch in der roten Pulpa größer geworden. Diese großen Lymphocyten von den Keimzentrenzellen (Lymphoblasten) zu trennen, ist natürlich nicht möglich. Das fragliche Uebergangsbild zwischen Lymphocyten und Histiocyten, das ich schon wiederholt erwähnt habe, tritt auch in der Demarkationszone auf. Bei genauer Beobachtung muß man jedoch annehmen, daß die Histiocyten zum größten Teil Abkömmlinge der Retikulumzellen sind. Die Tatsache, daß die Lymphocyten in den Follikeln, im Gegensatz zu den retikulären Zellen, nicht bedeutend vermehrt sind und zum größten Teil ungekörnt bleiben, trotzdem sie umfangreicher geworden sind, spricht für die Wahrscheinlichkeit der Annahme, daß nur ein Teil der Lymphocyten nach ihrem Heranwachsen zu Histiocyten sich umgewandelt hat.

In der Demarkationszone kann man die Fibroblasten vom 3. Tage ab deutlich erkennen, nach 7—9 Tagen verlaufen sie der Demarkationslinie parallel und haben bereits kollagene Fasern erzeugt. Die nekrotische Gewebspartie ist von einer Schicht kollagenen Bindegewebes abgekapselt, welche mitunter reichliche Mengen von Makrophagen enthält. Daneben sieht man hier und da Riesenzellen mit mehreren Kernen, welche wahrscheinlich durch Verschmelzung der mononukleären histiocytären Zellen zustande gekommen sind.

In 7 Tage alten Präparaten habe ich an mehreren Stellen der Fibroblastenschicht netzartige Zellsyncytien gefunden, in deren Protoplasma spärliche Karminkörner zu beobachten waren. Diese syncitialen Zellen ähneln denjenigen, welche ich bei der Lymphdrüsenresektion beobachtet habe. Eine bedeutende Proliferation des pulpären Netzgewebes tritt nicht ein. Sie wird durch die frühe Wucherung der Fibroblasten in der Demarkationszone verhindert.

Zusammenfassung.

Die MALPIGHIschen Körperchen, welche im allgemeinen als adenoide Scheide um die kleinen Arterien betrachtet werden, liefern nach der Untersuchung mittelst der Vitalfärbung hauptsächlich kleine und große Lymphocyten. Dieses Resultat bestätigt somit die allgemein anerkannte Tatsache, daß die MALPIGHIschen Körperchen in Bau und Funktion mit den Follikeln der lymphatischen Apparate identisch sind. Die Makrophagen gehen, wie DOMINICI u. a. angegeben hat, aus den Retikulumzellen der MALPIGHIschen Körperchen hervor, und zwar aus der Peripherie derselben. Ihre Zahl ist im normalen Zustande gering.

Die bisher viel umstrittene Frage über den Bau und die Funktion des Pulpagewebes wird durch Anwendung der Vitalfärbung geklärt. Zwischen den einzelnen Venensinus spannt sich ein retikuläres Fasergerüst von Pulpazellen bzw. von deren Ausläufern gebildet. Die Pulpazellen anastomosieren durch ihre protoplasmatischen Ausläufer mit benachbarten Zellen und stehen mit den Zellkörpern der Sinusendothelien im innigen Zusammenhang. In den dadurch entstandenen Maschenräumen der Retikulumzellen befinden sich die isolierten myeloischen und lymphatischen Zellelemente, welche nach der Vitalfärbung ungekörnt bleiben, ferner die mononukleären Makrophagen, die durch Abrundung der Retikulumzellen entstanden sind. Somit können die Pulpazellen, wie WEIDENREICH und DOWNEY mit Recht betont haben, nicht nur eine besondere Art der Retikulumzellen sein, sondern noch besondere freie Zellen der Maschenräume (Splenocyten, Erythrocyten, Pigmentzellen, große mononukleäre Makrophagen) darstellen. Die Pulpazellen sind mit den Retikulumzellen der Lymphdrüse identisch und produzieren durch Loslösung isolierte Makrophagen (Histiocyten). Der Unterschied zwischen beiden besteht darin, daß die Retikulumzellen im interfollikulären Gewebe der Lymphdrüse verhältnismäßig lockerer stehen und reichlich mit lymphocytären Zellelementen gemengt sind, während das Retikulum der roten Pulpa viel dichter und zellreicher ist und neben den Splenocyten (Histiocyten) nur wenige andere, nicht vital färbbare Zellelemente beherbergt. WEIDENREICH und DOWNEY, MARCHAND u. a., welche keinerlei Unterschied in Bau, Herkunft und Verteilung zwischen den Pulpazellen und den interfollikulären lymphoiden Zellen der Lymphdrüsen finden können, folgern notwendigerweise, daß diese fraglichen „Pulpazellen“ oder „Splenocyten“ ihrer Art nach nichts anderes als verschiedene Formen

der Lymphocyten (im weiteren Sinne) sein können. Diese Anschauung ist jetzt durch die Untersuchung der Vitalfärbung erschüttert worden, da die histiocytären Makrophagen mit den Lymphocyten nicht zu ein und derselben Zellart gerechnet werden können. Das Granuloplasma der mononukleären Makrophagen zeigt einen genetischen Zusammenhang mit den fixen Retikulumzellen und beide Zellarten sind im Gegensatz zu den ungranulierten Lymphocyten im seßhaften wie im freien Zustande Phagocyten. PAPPENHEIM rechnete die Pulpazellen oder wenigstens einen Teil von ihnen (großen Mononukleären) zu den „Monocyten". Sein Schüler PAREMUSOFF verglich die Pulpazellen mit den Zellen des Blutes und Exsudates. Da er seine Untersuchungen fast ausschließlich an Ausstrichpräparaten vornahm, konnte er keine sichere Beziehung der Zellen untereinander konstatieren.

Diese Histiocyten, welche aus den Retikuloendothelien des Pulpagewebes hervorgegangen sind, wachsen innerhalb des Organs weiter aus, vermehren sich durch mitotische Teilung, und kriechen in die Blutbahn hinein. Sie sind, wie gesagt, in allen morphologischen und funktionellen Beziehungen mit den Bluthistiocyten identisch.

Die Ansicht, daß die Pulpazellen deswegen als myeloische Zellen der Sonderstellung hinzustellen sind, da die myeloische Metaplasie in der roten Pulpa ihren Sitz hat und die rote Pulpa unter Umständen die weiße verdrängt, hat keinen sicheren Halt. Analoge Wucherungen der lymphocytären und histiocytären Zellen, wobei eine Zellart ganz unabhängig von der anderen sich vermehrt, haben wir in der Lymphdrüse beobachtet. Auch bei der Tuberkulose der Milz zeigten die lymphatischen Zellen der Follikel keine bedeutende Veränderung, trotzdem die Retikulumzellen und mononukleären Makrophagen in hohem Grade sich vermehrt hatten (Kapitel A. XII). Die Behauptung, die Pulpazellen seien eine myeloische Zellart, ist damit, daß die Makrophagen oder Pulpazellen bei der sogenannten „myeloischen Metaplasie" der roten Pulpa einen wichtigen Zellbestandteil bilden, noch nicht begründet. In meiner Arbeit fehlen genaue Untersuchungen über die Beziehung zwischen den myeloischen und histiogenen Zellen. Die Myelocyten und polynukleären Leukocyten der Milz und des Knochenmarks bleiben bei der Karminfärbung ungekörnt. Ob die Myeloblasten und Lymphoblasten im nahen Zusammenhang miteinander stehen und demgemäß die myeloischen Elemente unter Umständen gewissermaßen zu den Histiocyten sich verwandeln, lasse ich unentschieden. Jeden-

falls vermag ich bei meinen Untersuchungen nicht zu bestätigen, daß ein direkter Uebergang zwischen den Histiocyten und den differenzierten myeloischen Zellen (Myelocyten, polynukleären Leukocyten) von einer Zellart zur anderen stattfindet.

Die Makrophagenbildung der Retikuloendothelien geht bei der Regeneration energischer und lebhafter vor sich. Man kann dabei die retikulären und hämatogenen Histiocyten nicht mehr voneinander unterscheiden. Beide bilden durch Verschmelzung histiocytäre Riesenzellen.

Wegen genauer Wiedergabe der zahlreichen Arbeiten all der Autoren, welche mit der Lymphocytenfrage sich beschäftigt haben, verweise ich auf WEIDENREICHs Monographie und auf seine neue Arbeit in Verbindung mit DOWNEY, MARCHANDs Referat auf dem Pathologenkongreß 1913 etc. Die Untersuchungen sämtlicher Autoren geben keinerlei bestimmte Vorstellung von den tiefgehenden Unterschieden zwischen retikulären Zellen und echten Lymphocyten. RUFFER und GULLAND etc. ließen die Bedeutung der retikulären Zellen überhaupt nicht gelten, und im Gegensatze dazu ließen RIBBERT und BAUMGARTEN etc. alle Lymphocyten von den Retikulumzellen herkommen. Andere Autoren beobachteten wohl die retikulären Makrophagen, brachten sie aber wiederum mit den echten Lymphocyten zusammen, oder sie hielten an der Umbildung der Lymphocyten zu den Makrophagen fest.

Ich habe in Milz und Lymphdrüse eine auffallende Aehnlichkeit in bezug auf den histologischen Bau gesehen. Die Organe bestehen aus zweierlei Zellarten, aus granulierten retikulären Zellen und anderen nicht granulierten. Die ungranulierten Zellen bestehen in den Lymphdrüsen fast ausschließlich aus Lymphocyten, während sie in der Milz außer den Lymphocyten mehr oder weniger ungekörnte myeloische Zellen enthalten. Die Retikulumzellen der roten Pulpa und der MALPIGHIschen Körperchen, die Deckzellen der Milzsinus, die Retikulumzellen des interfollikulären Gewebes und der Follikel der lymphatischen Apparate, endlich die Deckzellen der Randsinus derselben besitzen die gleichen Eigenschaften. Sie färben sich intra vitam und liefern durch Abrundung und Loslösung die eigentümlichen Histiocyten, welche ihrerseits durch die Verschmelzung Riesenzellen bilden. Ich muß somit WEIDENREICH darin beistimmen, daß die weiße Pulpa der Milz, die sogenannten MALPIGHIschen Körperchen oder Milzknötchen, ebenso wie die rote Pulpa,

als lymphoides Gewebe und somit als Produktionsort jener Blutelemente zu gelten haben. Unterschiede der Milz gegenüber den Lymphdrüsen bestehen darin, daß die retikulären Zellen zahlreicher und dichter sind als in der Lymphdrüse; ferner daß die in der Milz bestehenden Zellen infolge des Mangels ausführender Lymphgefäße des Parenchyms durch die Vena lienalis direkt dem Blut zugeführt werden und nicht erst durch Vermittelung der großen Lymphgefäßstämme dahin gelangen.

Die „kleinen Lymphocyten“ oder „Lymphocyten“ der EHRLICHschen Nomenklatur und die großen Lymphocyten, welch letztere den Lymphoblasten der Keimzentren in ihrer Form und Struktur entsprechen, werden auch in der Milz und allen übrigen lymphatischen Geweben produziert. Seit der bekannten FLEMMINGschen Untersuchung ist es nicht mehr zweifelhaft, daß die Bildungsstätte der Lymphocyten nicht nur auf die Follikel beschränkt ist, sondern daß die Lymphocyten auch im interfollikulären Gewebe der lymphatischen Apparate und im Pulpagewebe der Milz teilungsfähig sind, und dadurch eine Vermehrung der Gesamtzahl der Zellen zustande kommt (FLEMMING, MÖBIUS, PAULSEN, BENDA, DOMINICI, HELLY, WEIDENREICH und DOWNEY etc.). Kleine wie große Lymphocyten enthalten keine Karminkörnchen.

Diese lymphocytären Elemente gehören zu einer kontinuierlichen Reihe, wenngleich sie in der Größe und dem Gesamthabitus mehr oder weniger variieren. Ihr Protoplasmasaum wechselt in der Breite und im Grad der Basophilie. Die Struktur des Kerns zeigt einige Verschiedenheiten in der Größe und in der Anordnung und Dichtigkeit des Chromatins. Daß die teilungsfähigen großen Lymphocytenformen, welche mit den Lymphoblasten der Keimzentren identisch sind, keineswegs dem Keimzentrum ausschließlich eigen sind, sondern daß sie einen integrierenden Bestandteil des lymphoiden Gewebes überhaupt bilden und demgemäß auch im interfollikulären Gewebe, bzw. in der roten Pulpa und in den Lymphsinus sich befinden, wurde von vielen Autoren, insbesondere neuerdings von WEIDENREICH festgestellt. Nach ihm ist also das, was man als „Keimzentrumzelle“ bezeichnet hat, eine dem gesamten lymphoiden Apparat zukommende Erscheinungsform lymphoider Zellen, die nicht durch die Oertlichkeit ihres Vorkommens, sondern durch die biologische Eigentümlichkeit eines besonders gesteigerten Vermehrungsvermögens charakterisiert sind. Was demnach die Keimzentren der Lymphdrüse und die MALPIGHIschen Körperchen auszeichnet, sind nicht die Zellen an sich, sondern ihr gehäuftes Vorkommen

innerhalb eines eng umgrenzten Bezirkes vom lymphatischen Gewebe. WEIDENREICH sagt schließlich: „Es besteht also keine Prädilektionsstelle für die Bildung von Keimzentren in dem Sinne, daß eine besondere, d. h. von den anderen Elementen des lymphoiden Gewebes genetisch verschiedene Zellform an vorausbestimmten Oertlichkeiten lokalisiert ist und so das Zentrum einer lebhaften Zellproliferation abgibt.“ Die Lymphocyten entstehen also, wie gesagt, überall in den lymphoiden Zellgeweben durch Teilung ein und derselben Zellart.

Auf der anderen Seite kann man alle möglichen Uebergänge von den Lymphocyten zu den typischen Plasmazellen MARSCHALKOs konstatieren, welche alle bei der Vitalfärbung ungekörnt bleiben. Wir wissen schon längst, daß die Basophilie des Protoplasmas keinen entscheidenden Wert bei der Beurteilung des morphologischen Charakters einer lymphocytären Zelle besitzt. Sie scheint vielmehr von einer vorübergehenden Zelltätigkeit abhängig zu sein, wenn anch die typischen Plasmazellen oft durch ihr stark basophiles Protoplasma sich auszeichnen.

In der normalen Lymphdrüse lassen sich die Histiocyten und die Lymphocyten durch die Vitalfärbung ziemlich scharf voneinander trennen. In der Milz, namentlich in der roten Pulpa, findet man häufiger die fraglichen Uebergangsformen, da die dichter beisammenstehenden Retikulumzellen der Milz (Pulpazellen) eine kleine Form der Histiocyten liefern, welche in Form und Struktur den Lymphocyten sehr ähnlich ist. Die Umwandlung der Lymphocyten zu Histiocyten muß, wenn sie tatsächlich stattfinden könnte, wohl beschränkt sein, da die Entstehung der Milzhistiocyten nach histologischen Untersuchungen zumeist der Abrundung und Loslösung der Retikuloendothelien zu danken ist.

Bei der entzündlichen Neubildung werden die Lymphocyten umfangreicher und vermehren sich durch Mitosen. Auch die Histiocyten vermehren sich. Eine Zusammenstellung von Uebergangsformen der einen Zellart zur anderen wird leichter und die Möglichkeit einer Polyblastenbildung im Sinne MAXIMOWs ist somit nicht von der Hand zu weisen.

VIII. Leber.

Nächst der Niere ist die Leber das geeignetste Untersuchungsmaterial für Vitalfärbungen gewesen. Sie wurde zuerst von RIBBERT am normalen Kaninchen, ferner von SCHLECHT und PARI bei ver-

schiedenen pathologischen Zuständen mittelst dieser Methode untersucht. SCHLECHT fand, daß bei der Phosphorvergiftung der Mäuse, bei der Infektion durch den Staphylococcus pyogenes aureus an Kaninchen, bei tuberkulösen Meerschweinchen und auch bei leichten Schädigungen der Leberzellen und der KUPFFERschen Sternzellen, eine Herabsetzung des Karminstoffwechsels eintrat, indem die Intensität der Ablagerung oder Ausscheidung des Farbstoffes in den Zellen abnahm. Bei stärkeren Schädigungen der Leberzellen schwand die distinkte Granulierung und es trat eine diffuse Färbung des Protoplasmas und der Kerne ein.

PARI gelangte auch zu ganz übereinstimmenden Resultaten bei der Untersuchung der Lebernekrose und -degeneration, die durch Gefrieren, durch Choledochusunterbindung wie auch durch Phosphor- und Phloridzinvergiftung hervorgerufen wurde. Durch meine Untersuchungen über die Vitalfärbung mit Lithionkarmin konnte ich die Ergebnisse der beiden Autoren bestätigen.

Ganz ähnliche Farbstoffeinlagerungen wurden auch von GOLDMANN, SCHULEMANN und auch von TSCHASCHIN mit blauen Farbstoffen erzeugt.

GOLDMANNs Aufmerksamkeit war bei seinen Untersuchungen der experimentellen Leberpathologie hauptsächlich auf die Pyrrholzellen gerichtet, welche seiner Ansicht nach bei der chronischen Ikterogenvergiftung und bei der Tuberkulose vom Peritonealgewebe aus nach den Krankheitsherden durch die Gewebsspalten eindringen. Neuerdings beobachtete STECKELMACHER blaue Granula in den Leberzellen und KUPFFERschen Sternzellen nach der intravenösen Injektion von Tolidinblaulösung. Er untersuchte Veränderungen der vitalen Färbung bei verschiedenartigen pathologischen Zuständen (Nekrose durch Erfrierung, Unterbindung der Arteria hepatica, Chloroform-, Phosphor- und Arsenvergiftung u. a.) und fand, daß die Granulastruktur unter schädigenden Einflüssen schwand und die abgestorbenen Zellen durch eine diffuse Färbung des Protoplasmas und blaue Kernfärbung sich auszeichnen.

1. Das Verhalten der normalen Leber.

Bevor ich auf die pathologischen Veränderuugen der Leber näher eingehe, möchte ich kurz über die Vitalfärbung der Leber von normalen Kaninchen berichten.

Die distinkte Karmingranulierung kommt in den KUPFFERschen Sternzellen schon nach einmaliger intravenöser Injektion zustande, in den Leberzellen jedoch erst nach zwei- bis dreimaligen Injektionen. Je häufiger

und je mehr man injiziert, desto deutlicher treten die größeren Karminkörnchen in dem Protoplasma der beiden Zellformen hervor.

Die Karminkörnchen der Leberzellen sind meistens größer als die feinsten Granula in den Nierenepithelien, sehen gewöhnlich nicht rund aus, sondern etwas eckig, was auch Ribbert konstatieren konnte. Sie kommen zahlreicher um den Kern herum vor und verteilen sich lockerer in der Peripherie des Protoplasma, abgesehen davon, daß sie an den Berührungsflächen zweier Leberzellen dichter angeordnet sind.

Man findet bekanntlich zweierlei Arten von Zellen in der normalen Kaninchenleber, was schon von Podwysotzki, Ponfick, Adler, Hayami u. a. beobachtet wurde: eine kleinere dunkler gefärbte polygonale Zelle und eine andere größere, rundliche, helle mit entsprechend kleineren und größeren Kernen. Der Unterschied der Zellen soll nach Hayami auch in verschiedenen Funktionen der Zellen zu suchen sein.

Da das Protoplasma in den kleinen dunkler gefärbten Leberzellen dichter, und in den großen hellgefärbten lockerer gebaut ist, so erscheinen auch die Karmingranula in den ersteren dichter und in den anderen locker verteilt, ohne daß jedoch die Gesamtzahl der in den verschiedenen Zellen vorhandenen Körnchen eine wesentlich verschiedene ist. In den Kupfferschen Sternzellen, welche nach der Annahme vieler Autoren die Endothelzellen der intralobulären Kapillaren sind, findet sich eine enorme Menge der runden Karminkörnchen verschiedenster Größe, und zwar bis in die feinsten Ausläufer hinein verteilt. Die Grenzen dieser Zellen wurden durch die starke Karmineinlagerung deutlicher, wodurch sie sich unter dem Mikroskop als stern-spindelförmige, oder andere mannigfaltige unregelmäßige Formen mit Fortsätzen zeigten. Die roten Karminkörner waren im allgemeinen größer als die der Leberzellen, von gleicher Form und Größe der Histiocyten, welche zum Teil durch Abrundung und Loslösung dieser Zellen aus den Kapillaren entstehen.

Es ist seit langem bekannt, daß die Kupfferschen Sternzellen durch ihre lebhafte phagocytäre Tätigkeit gegen Bakterien oder sonstige korpuskuläre Elemente ausgezeichnet sind, wie schon Schilling, Brötz u. a. eingehend festgestellt haben. Farbstoff, welcher in den tierischen Körper hineingebracht wird, wird mit Begierde auch von ihnen aufgenommen. In meinem Präparate treten oft gelblich-braune Pigmentschollen im Protoplasma der Sternzellen auf, welche in ihrer Form und Größe den roten Körnchen ähneln und mit ihnen in den Zellen dicht gemischt vorkommen.

Goldmann beobachtete ganz ähnliche Farbstoffspeicherungen in den Sternzellen bei seiner Vitalfärbung mit Trypanblau, was von Schulemann und Tschaschin nachgeprüft und bestätigt wurde.

Schulemann konnte sogar nach der wiederholten intravenösen Einverleibung von Trypanblaulösung eine granuläre Einlagerung des Farbstoffes nicht nur in den Sternzellen, sondern auch in den Leberzellen erzeugen.

In dem Lumen der Gallengänge und in den Gallengangsepithelien habe ich niemals eine rote Färbung gesehen. Das injizierte Karmin wurde also demgemäß nicht aus den Gallenwegen ausgeschieden, trotzdem es in körniger Form in den Leberzellen eingelagert war.

Was die vitale Färbung der interstitiellen Zellen anbelangt, so sieht man nach genügender Injektion von Farbstoff oft in den Fibroblasten der GLISSONschen Kapseln eine spärliche Menge der feinen Karminkörnchen. In den Gewebsspalten des Interstitiums, besonders in der Adventitia der Pfortader, der Lebervene und Gallengänge, wo die Fibrillen des Bindegewebes lockerer sind, treten Klasmatocyten auf, welche von den Karminkörnchen stark angefüllt sind. Sie liegen manchmal hier und da vereinzelt, in der eigentümlichen gestreckten Form mit den protoplasmatischen Fortsätzen.

Ueber die Bluthistiocytenbildung aus den Sternzellen nach einfacher Karminspeicherung habe ich schon im Kapitel A. IV. 2. berichtet.

2. Akute eitrige Entzündung der Leber.

Untersuchungsmaterial.

A. Zwei Oesen von Staphylococcus pyogenes aureus, welcher zwei Tage vorher von einem Furunkel eines Menschen auf Agarplattenkultur gezüchtet, wurde mit einigen Kubikzentimeter physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Jedes Kaninchen bekam davon folgende Einspritzungen:

Kaninchen No. 74.

Am 1. Tag: Die Staphylococcuskultur und gleichzeitig 7 ccm Lithionkarminlösung in die Ohrenvene.

Am 2. Tag: 10 Uhr a. m. 7 ccm Karminlösung in die Ohrvene. Um 7 Uhr p. m. Exitus.

Kaninchen No. 75.

1. und 2 Tag: gleichfalls.

3. Tag: Wieder 7 ccm Karminlösung intravenös.

4. Tag: Exitus.

B. Kaninchen No. 76.

Das Tier ist auffallend abgemagert. Bei der Obduktion habe ich zufällig spontan entwickelte, frische multiple Abszesse in der Leber gefunden. Vor dem Tod erhielt es schon während 4 Tagen 28 ccm Lithionkarmin intravenös.

Man sieht in der Leber dieser Fälle hier und da ziemlich zahlreiche eitrige Herde in verschiedenen Stadien.

Fortgeschrittene eitrige Entzündung kommt bei Versuch No. 76 in Betracht. Die Schnittfläche des ganzen Organs stellt sich bei der Antopsie dunkelrot dar, während hier und da weißliche, miliare oder reiskorngroße Fleckchen zerstreut vorhanden sind, welche von einem intensiv roten, einige Millimeter dicken Hof umsäumt werden.

Die typischen, ausgebildeten eitrigen Herde lassen folgende drei Zonen erkennen, welche ohne scharfe Grenze übergehen:

Die innere Schicht dieser zirkumskripten Entzündung besteht aus Zerfallsmassen der Gewebszellen, welche von einer Schicht der Zellinfiltration umsäumt werden. Die äußerste Schicht besteht aus einer Menge von abgestorbenen, degenerierten Gewebszellen, was auf die Toxinwirkung der Bakterien zurückzuführen ist. Diese Degenerationsschicht ist autoptisch durch eigentümliche Verfärbung der Gewebszellen intensiver rot gefärbt,

während sich die zerfallenen Gewebsmassen und die Zellen der inneren Zonen immer blasser rosarot färben.

Viele Leberzellen der äußeren Degenerationszone zeigten eine diffuse Rotfärbung des Protoplasmas. Die Kerne, welche oft auch leuchtendrot sind, sind in Form und Struktur verändert. Ihr Chromatinnetz ist undeutlicher, und häufig beobachtet man Pyknose. Die Kerne scheinen aufgequollen und ihr Chromatingerüst lockerer. Das rote Protoplasma verliert gewöhnlich seine eigentümlichen Karminkörnchen, sieht homogen aus, oder es ist von hellen Vakuolen durchsetzt. In der äußersten Partie der Degenerationszone, wo die Gewebszellen durch toxische Wirkung der Staphylokokken am leichtesten geschädigt sind, liegen die degenerierten Zellen neben den gesunden und in ein und demselben Leberzellbalken. Nach und nach vermindert sich die Anzahl der degenerierten Zellen und gehen allmählich in die gesunde Umgebung über.

Manchmal zeigen gerade diese leicht geschädigten Leberzellen eine merkwürdige Veränderung durch die vitale Karminfärbung. In ihnen ist die Gesamtanzahl der Karmingranula bedeutend vermindert, aber sie sehen aus, als ob sie gequollen sind, weil sie rundlicher und blasser tingiert sind. Die Karminkörnelung verschwindet schließlich, dabei tritt manchmal Kernfärbung durch das Karmin auf. Andere degenerierte Zellen zeichnen sich hingegen oft dadurch aus, daß bloß das Protoplasma diffus rot, während der Kern aber durch Hämalaun gut gefärbt ist.

Die genaueren, vergleichenden Untersuchungen lehren uns, daß die erste oder leichteste Zellschädigung sich durch Verminderung oder sogar endlich durch völligen Schwund der Karminkörnchen auszeichnet. Dann bekommen die Leberzellen ein diffus rotes Protoplasma mit Kernfärbung. Diese Karminfärbung des Kerns und Protoplasmas kann im Anfang auch nur teilweise auftreten. Die Anwendung der Vitalfärbung ist zum Nachweis der Zelldegeneration äußerst wichtig, da diese sich in den ersten Anfängen der Degeneration oft durch gewöhnliche histologische Untersuchungsmethoden in der morphologischen Struktur der Zelle kaum oder gar nicht zeigen.

In der mittleren Zone sieht man eine große Menge von Leukocyten, welche oft die diffus rot gefärbten Gewebszellen bedecken. Die polynukleären Leukocyten, die bekanntlich die Hauptmasse der Eiterzellen ausmachen, zeigen keine granuläre Karmineinlagerung. Vielfach verfallen sie wieder in dieser Schicht und färben sich oft gleichzeitig blaßrot. Häufig finden sich hier Hämorrhagien. Die Bakterien, die zum Teil intracellulär, zum Teil auch extracellulär liegen, bleiben durch Karmin ungefärbt.

Im Zentrum des Herdes, d. h. in der nekrotisierten Schicht, befinden sich nekrotisierte Zellen und deren Zerfalltrümmer, und ferner Anhäufungen von Mikroorganismen.

Die Leberzellen verlieren ihre Zellgrenzen, verschmelzen zu einer blaßrot gefärbten Masse (Plasmalysis), oder zerfallen zu kleineren rosarot gefärbten, strukturlosen, klumpigen Massen. Die Struktur des Kerns verändert sich immer mehr, indem sich der rot gefärbte pyknotische Kern zu kleineren roten Fragmenten umwandelt oder, daß er nach dem Chromatinschwund weder durch das Karmin noch durch Hämalaun färbbar ist. Kern und Protoplasma, welche in dem inneren Teil der Degenerationszone

schön rot gefärbt sind, sind nach der Mitte der Krankheitsherde zu immer schlechter färbbar. Diese stark geschädigten Zellen oder Zerfallsmassen tingieren sich auch bei den formolfixierten Präparaten durch Hämalaun und andere gebräuchliche Farbstofflösungen äußerst schwach. Somit wurde die Gewebsstruktur infolge starken Gewebszerfalls völlig zerstört und es liegen hier Zerfallstrümmer der verschiedenartigen Zellen, welche sich durch Karmin äußerst schwach oder gar nicht färben.

In kleineren Herden der frischen eitrigen Entzündung der Leber fehlt oft die innerste nekrotische Schicht. Im Zentrum besteht dann mehr oder weniger ausgeprägte Gewebsinfiltration, um dieselbe herum eine Schicht von diffus rot gefärbten Leberzellen. Die kleinsten Herde der beginnenden Entzündung kann man nur daran erkennen, daß in Gruppen der diffus gefärbten Leberzellen eine spärliche Anzahl von Leukocyten und Eiterkokken vorhanden sind. Aehnliche kleine Entzündungsherde habe ich beim Versuch No. 74 in den Lungen und der Schilddrüse durch die diffus rot gefärbten Parenchymzellen leicht erkennen können.

Die Kupfferschen Sternzellen zeigten auch bei der Degeneration einen allmählichen Schwund der Karminkörnelung und dann eine diffuse Rotfärbung des Zelleibs. Die Art und Weise der Aenderung der Karminfärbbarkeit geht bei den degenerierten Sternzellen genau so vor sich, wie bei den Leberzellen, abgesehen davon, daß die ersteren im allgemeinen viel widerstandsfähiger gegen Bakterientoxine sind, als die letzteren.

In der inneren Zone der Degenerationsschicht, wo alle Leberzellen sich abnorm rot färben, enthalten die Sternzellen in vielen Präparaten dicht gelagerte Karmingranula. Oft reagieren sie sogar auf den entzündlichen Reiz, werden größer und rundlicher, wie ich später genauer beschreiben werde. In der nekrotischen Zone treten jedoch diffuse Färbungen auf und die Zellen sind hier zum Teil zu strukturlosen blaßroten Zerfallsmassen umgewandelt. Gelblichbraune Pigmentschollen, welche in den normalen Sternzellen vorkommen, bleiben oft in den diffus gefärbten Sternzellen erhalten, trotzdem die Karminkörnchen schon vollständig verloren gegangen sind. Sie verschwinden erst bei dem völligen körnigen Zerfall der Sternzellen.

3. Regenerationsprozesse der Leber.

Untersuchungsmaterial.

Kaninchen No. 77.

Ein Teil der Leber wurde in schwacher Aethernarkose mit einer glühenden Spatelspitze verbrannt. 5 Minuten nach der Operation erhielt es intravenös 7 ccm Lithionkarminlösung. Nach 2 Stunden wurde das Tier getötet.

Kaninchen No. 78.

1. Tag: Genau gleiches Vorgehen wie beim vorigen Versuchstier.
2. Tag: Um 9 Uhr a. m. 7 ccm Karmin in die Vene. Um 2 Uhr p. m. getötet.

Kaninchen No. 79.

1.—3. Tag: Täglich 7 ccm Karminlösung intravenös.
4. Tag: Nach der Operation gleichfalls 7 ccm Karmin in die Ohrvene.
5. Tag: Getötet.

Es fiel sofort auf, daß das Lebergewebe um den nekrotischen Herd herum intensiver rot gefärbt war, während es nach dem Zentrum des abgestorbenen Gewebes wieder blasser und blasser wurde, bis es schließlich grauweiß oder gelblichweiß aussah.

Die intensiv rot gefärbte Zone entspricht der Degenerationsschicht der eitrigen Leberentzündung, wo die Gewebszellen ihre Karminkörnelung verlieren, und die charakteristische Rotfärbung des Kerns und des Protoplasmas hervortritt. Die Ursachen der veränderten Färbbarkeit der degenerierten Zellen sind im wesentlichen die gleichen, wie ich sie im vorhergehenden Abschnitt für die eitrige Leberentzündung ausgeführt habe.

Die Kupfferschen Sternzellen erweisen sich auch hier abnorm widerstandsfähig gegen die Wirkung der Hitze. Erst tief in der Mitte der nekrotischen Partie degenerieren sie, wo die Hitze eine stärkere Zellschädigung bewirkt hat.

Der Befund von Versuch No. 77 ist dadurch bemerkenswert, daß das Kaninchen innerhalb einer Stunde nach der Farbstoffeinverleibung getötet wurde, infolgedessen weder eine granuläre Karmineinlagerung in den Leberzellen, noch in den Sternzellen stattgefunden hatte.

Die beschädigten Zellen zeichnen sich jedoch durch eine eigentümliche Rotfärbung des Kerns und des Protoplasmas aus. Diese Tatsache spricht dafür, daß die Karmineinlagerungen in den degenerierten Leberzellen diffus, jedoch in kürzerer Zeit auftreten, als die granulären Einlagerungen in gesundem Lebergewebe.

Beim Versuch No. 79 habe ich vor der Operation wiederholt die Karminlösung in die Ohrvene injiziert. Also mußten sich demgemäß schon vor dem operativen Eingriff in den Leberzellen, sowie in den Kupfferschen Sternzellen die Karminkörnchen regelmäßig eingelagert haben. In dem diffus rot gefärbten Protoplasma der abgestorbenen Leber- und Sternzellen waren auch Karminkörnchen zu sehen, jedoch in viel geringerer Anzahl, als in den gesunden Leberzellen.

Aehnliche Färbungen, wie die eben beschriebenen, habe ich auch in den Degenerationsherden der eitrigen Entzündung, sowie in nekrotisierten Herden der Leber nach Choledochusunterbindung nicht selten gesehen. Die Entstehung derselben muß natürlich darauf zurückgeführt werden, daß die gesunden Gewebszellen regelmäßig das Karmin in körniger Form aufnehmen und durch die darauf folgende Schädigung zugrunde gehen. Das gleiche gilt auch von den Zellen, die, nachdem sie Karmin aufgenommen haben, infolge der thermischen Einflüsse nekrotisch werden. Da die Farbstoffinjektionen an mehreren Tagen erfolgten, so hat auch die Zellschädigung im Laufe der Injektionsdauer zunehmend gewirkt.

Anhang. Schistosomiasis bei einem Kaninchen.

Untersuchungsmaterial.

Kaninchen No. 80.

Der Erreger dieser Krankheit wurde zuerst von Katsurada in der Pfortader einer Katze, dann von Fujinami beim Menschen entdeckt und Schistosomum haematobium japonicum genannt. Zahlreiche Forscher unter-

suchten die pathologische Anatomie dieser Krankheit. Nach FUJINAMI, KATSURADA, NAKAMURA, MIYAGAWA, JAMAMOTO u. a. steht es jetzt fest, daß die Miracidien dieser Krankheitserreger, welche im Wasser leben, durch die gesunde Haut des Menschen und der Tiere in die Blutbahn eintreten. Die Tiere leben alsdann hauptsächlich in den Gefäßen des Pfortadersystems. Das Weibchen produziert dort zahlreiche Eier, welche hauptsächlich in der Blutstromrichtung nach der Leber fortgeschleppt werden und dort die Infiltration mit Rundzellen und die Wucherung der Fibroblasten hervorrufen. Eingehende genaue Untersuchungen über diese durch Parasiteneier hervorgerufenen Tuberkel wurden von NAKAYAMA und HIRONAKA vorgenommen (genaue Schilderung über diese Krankheit siehe in den Verhandlungen der japanischen Gesellschaft zu Tokio 1912: Referate von NAKAMURA und TSUCHIYA). Die dermatogene Infektion meines Kaninchens erfolgte 2 Monate vor seinem Tode. Das Tier bekam 20 ccm 3-proz. Lithionkarminlösung in die Ohrvene und starb 2 Stunden nach der Injektion. Zahlreiche submiliare oder miliare grauweiße Knötchen waren überall über die Schnittfläche der Leber verteilt, welche haufig von einem schmalen karminroten Hof umsäumt waren. Aehnliche Knötchen waren auch in der Darmschleimhaut und in den Mesenteriallymphdrüsen in geringer Anzahl zu sehen.

NAKAYAMA teilte die Knötchen der Schistosomiasis in zweierlei Arten. Eine Art der Knötchen besteht aus geringeren Mengen von Rundzellen und Fibroblasten, welche die Parasiteneier einschließen und durch eine dünne Bindegewebsschicht abgekapselt sind. Die zweite Art der Knötchen zeichnet sich durch zahlreiche Rundzelleninfiltration aus, welche eine deutliche Einwucherung von Fibroblasten erzeugt. Die Knötchen wurden infolgedessen in späteren Stadien von einem dicken faserigen Bindegewebe durchsetzt. Die Einwucherung des Bindegewebes sind nach NAKAYAMA nichts anderes als Organisationsprozesse der Thromben, welche durch die Parasiteneier in der Pfortader hervorgerufen werden. In meinen Präparaten finde ich fast überall in dem Lebergewebe die eigentümlichen, die Parasiteneier enthaltenden Tuberkel, welche teils aus einer geringen Anzahl von Leukocyten und Fibroblasten (erste Art NAKAYAMAS), teils aus zahlreichen Zellen (zweite Art NAKAYAMAS) bestanden. Außerdem gibt es natürlich Uebergänge zwischen den beiden Formen. Die Parenchymzellen der Leber zeigen die durch das Karmin nachweisbare Degeneration, nämlich die diffuse Rotfärbung, jedoch nicht in der Umgebung aller Knötchen, sondern ausschließlich in der Peripherie der im folgenden näher zu schildernden Knötchen.

Die Leberzellen degenerieren nicht in der Umgebung der Knötchen der ersten Art, trotzdem sie zahlreiche Parasiteneier enthalten. In diesen Parasiteneiern sieht man mannigfache Entwicklungsstadien der Miracidien, welche zum Teil schon abgestorben sind. Die Eier der Parasiten üben wahrscheinlich nicht in allen Entwicklungsstadien eine Giftwirkung auf die Leberzellen aus.

Im Gegensatz dazu zeichnen sich die Leberzellen in der Umgebung der Knötchen der zweiten Art oft bis zu einer Entfernung von $^1/_2$ bis $^2/_3$ mm vom Knötchenrand durch ihre intensiv rote Färbung des Zellleibes aus (Fig. 21). Hier zeigen die KUPFFERschen Sternzellen gleich-

falls eine abnorme Widerstandsfähigkeit. Die rot gefärbten Leberzellen werden manchmal atrophisch, während die übrigen zumeist außer der eigentümlichen Rotfärbung keine groben Strukturveränderungen aufweisen.

Genauere Untersuchungen zeigen, daß die Degeneration der Leberzellen von der größeren oder geringeren Anzahl der in einem Knötchen degenerierten Wanderzellen abhängig ist. Die Knötchen bestehen aus zahlreichen Leukocyten und zum Teil aus Lymphocyten. In späteren Stadien treten auch die Histiocyten in zunehmender Anzahl auf, welche teils aus dem Blut und teils aus den Kupfferschen Sternzellen, wie ich später genauer ausführen werde, stammen; außerdem finden sich histiocytäre Riesenzellen. Diese histiocytären Zellelemente waren von der Karminkörnelung nicht ergriffen, da das Tier kurze Zeit nach der Injektion gestorben, bevor also die Karmingranulierung in diesen Zellen zustande kommt, und weil die Karminlösung noch nicht bis in die Mitte der Knötchen dringen konnte. Die Leberzellen der Umgebung bleiben intakt, wenn die Leukocyten in den Knötchen nicht in schollige Massen umgewandelt werden. Im Gegensatz dazu degenerieren die Leberzellen um so zahlreicher, je mehr Leukocyten zerfallen und je mehr solche degenerierten Leukocyten sich in einem Knötchen befinden. Nakayama glaubte, daß die aseptischen nicht-infektiösen Leukocytenthromben bei der Schistosomiasis eine energische Proliferation des Granulationsgewebes erzeugen, und daß die elastischen Fasern der Knötchen mit dem Zerfall der Leukocyten bei den Organisationsprozessen allmählich verschwinden. Nach Leber produzieren die Leukocyten bei der Entzündung ein Enzym, welches in dem umgebenden Gewebe eine Histolyse bewirke. Hayami nahm für die eitrige Entzündung einen innigen Zusammenhang zwischen dem Zerfall der Leukocyten und der Degeneration der Gewebszellen und den elastischen Fasern an. Jedenfalls scheint es, daß die so massenhaft zerfallenen Leukocyten auf die Leberzellen toxisch wirken und auch auf weitere Entfernung einen zerstörenden Einfluß auf das Parenchym auszuüben vermögen. Die Zirkulationsstörung muß dabei eine ganz untergeordnete Rolle spielen, da die Knötchen verhältnismäßig reich an Blutgefäßen sind, und sich die Degeneration der Leberzellen auch in weitem Umkreise der Knötchen findet.

Die Knötchen der Darm- und Mesenteriallymphdrüsen zeigen entsprechende Befunde. Die Retikuloendothelien der Lymphdrüsen und die Schleimhautepithelien des Darms unterscheiden sich durch die diffuse Rotfärbung des Zelleibes in der Umgebung der Knötchen von gesunden Zellen.

4. Nekrose und Regeneration des Lebergewebes.

Untersuchungsmaterial.

Bei vielen Kaninchen habe ich einen Teil der Leber nach der Laparotomie durch direkte Wirkung der Glühhitze verbrannt (No. 80—86), wie im vorigen Kapitel ausgeführt wurde; bei anderen Kaninchen (87—89) habe ich Aleuronat in das Lebergewebe injiziert. Um die nachfolgenden Regenerationsprozesse genauer systematisch zu studieren, wurden diese Tiere in regelmäßigen Zeitabständen von 1 bis 30 Tagen getötet. Vorher

bekamen sie schon eine genügende Karmininjektion. Da bei diesen Versuchen die Gewebszerstörung zu energisch vor sich gegangen ist, und die Anordnung der Gewebszellen mehr oder weniger vernichtet wurde, waren diese Versuchstiere ungeeignet, um Genaueres über die Herkunft der regenerierenden Zellen festzustellen. Bessere Resultate hatte ich in einigen anderen Fällen, bei denen es sich um eine spontane Erkrankung der Leber handelte. Man findet nämlich in den Lebern mancher Kaninchen multiple nekrotische Herde verschiedener Größe, die kaum makroskopisch zu erkennen sind bis zu Reiskorn- und Erbsengröße. Die kleinen Herde liegen bald in der Mitte der Acini, bald jedoch in der Peripherie derselben, und die großen schließen einige oder mehrere Leberläppchen ein.

Wodurch diese Zellnekrose entstand, konnte ich nicht feststellen. Eine primäre Gefäßschädigung habe ich nicht konstatieren können. Die Leukocyteninfiltration ist in der Regel eine sehr spärliche. Gelegentlich findet man hier und da einige nach GRAM positiv färbbare Kokken, sie finden sich aber nicht immer in den nekrotischen Herden. Immerhin ist es sicher, daß diese multiplen disseminierten Nekrosen bei den drei Kaninchen (No. 90—92) auf einer bestimmten Ursache beruhen; da die Befunde bei allen dreien die gleichen sind, man kann wohl annehmen, daß hier eine nicht allzu seltene spezifische Erkrankung zugrunde liegt.

Frische Regenerationserscheinungen kommen bei No. 90 in Betracht, während bei No. 91 und No. 92 neben den frischen noch fortgeschrittene Bilder vorliegen. Die genauere Vergleichung von Fall zu Fall zeigt uns am deutlichsten die Beteiligung der Makrophagen bei der Leberregeneration.

Meine Untersuchungen basieren also in der Hauptsache auf diesen Fällen spontaner Erkrankung der Kaninchen, während mir die experimentell erzeugten Nekrosen nur zum Vergleich dienten. Die degenerierten rot gefärbten Leberzellen gehen ohne Unterbrechung in das periphere gesunde Gewebe über, so daß also keine Unordnung in dem Zellzusammenhang eines Leberzellbalkens besteht.

Das rot gefärbte Protoplasma, sieht häufig homogen aus oder es weist mehr oder weniger intensive Einlagerung von Fetttropfen auf. Unter Umständen sind die Kapillaren zwischen den Leberzellen dadurch deutlicher sichtbar, daß die degenerierten Zellen durch Atrophie enger und schmäler geworden sind. In der Mitte der Nekrose verlieren die abgestorbenen Leberzellen ihren Zusammenhang und die Karminfärbung wird immer blasser, wie ich es schon bei der einfachen Nekrose beschrieben habe, bis sie sich endlich zu strukturlosen rosaroten Massen umwandeln.

Die KUPFFERschen Sternzellen sind auch viel widerstandsfähiger gegen die Schädigung, zeichnen sich durch ausgeprägte Karmingranulierung zwischen den degenerierenden Leberzellen aus. Erst im Zentrum der Herde verlieren sie ihre typische Karmingranulierung, und es tritt dafür eine diffuse Kern- und Protoplasmafärbung auf.

Eigentümlich ist, daß die Sternzellen nicht ihre Karminkörnelung verlieren und daß sie noch zwischen den abgestorbenen Leberzellen hypertrophieren; dabei nehmen sie eine plumpere Gestalt an und zeigen keine Ausläufer mehr (Fig. 18 Hst.). Sie sind stark mit den Karminkörnchen angefüllt und besitzen oft helle, große Vakulen. Man kann aus allen möglichen Uebergangsbildern sicher konstatieren, daß die Sternzellen runder und größer werden, und daß sie schließlich als freie Zellen aus

dem nekrotisierten Herde auswandern. Diese Erscheinung läßt sich nicht nur in der nekrotischen Partie, sondern auch in der Umgebung derselben feststellen, wo die Sternzellen wahrscheinlich auf den durch die Nekrose der Gewebszellen hervorgerufenen chemotaktischen Reiz reagieren. Auch hier werden die Sternzellen zwischen den gesunden Leberzellen äußerst plump und enthalten manchmal 2—3 Kerne und scheinen den Raum zwischen zwei Leberzellen völlig zu verstopfen.

Bei den Versuchen No. 91 und 92 sah man noch weiter fortgeschrittene Stadien dieser Erscheinung (Fig. 19). Die Leberzellen verlieren jetzt ihren Zusammenhang miteinander, liegen vereinzelt, wandeln sich zum Teil zu den blaßgefärbten körnigen Zerfallsmassen um. Dagegen sammeln sich die rot gekörnten Zellen immer mehr im Randteil der Nekrose an und vermehren sich fortwährend.

Diese aus den Kupfferschen Sternzellen entstehenden Makrophagen mit der lebhaften Karmingranulierung sind, wie gesagt, meist mononukleär.

Der Zelleib derselben ist rundlich oder oval, oft jedoch wegen der mannigfaltigen amöboiden Bewegung polygonal oder mit Pseudopodien unregelmäßig besetzt. In ihrem Protoplasma schließen sie oft helle Vakuolen, oder phagocytierte Substanzen (Zerfallsmassen der Gewebszellen, Leukocyten etc.) ein.

Manchmal sind noch größere Zellen mit 2—6 oder noch mehr Kernen anzutreffen. Sie liegen neben den Zerfallsmassen der Leberzellbalken und umsäumen dieselben mit ihren breiten Protoplasmaausläufern.

Diese Riesenzellen, welche neben den zahlreichen mononukleären Makrophagen zu beobachten sind, lassen oft Mosaikfiguren im Protoplasma konstatieren, in deren einzelnen Maschen sich je ein Kern findet, welcher den Kernen der umgebenden mononukleären Zellen in jeder Beziehung ähnlich ist. Bei manchen treten diese Mosaikfiguren an einer Seite des Zellsyncytiums deutlich hervor, um nach der anderen Seite hin zu verschwinden.

In späteren Stadien erscheinen die Kerne der Riesenzellen etwas größer, chromatinärmer und schärfer konturiert; auch verschwinden dann die Mosaikfiguren.

Die Karminkörnchen sind sowohl in den mononukleären Zellen als auch in den mehrkernigen im allgemeinen rundlich. In den ersteren sind diese roten Körnchen in vielen Exemplaren dicht und gleichmäßig im Protoplasma verteilt, während sie bei andern nach dem Rand des Zellleibs weniger häufig werden. In den Riesenzellen, insbesondere in den großen Formen, ist die Verteilung der Karminkörnchen recht unregelmäßig, indem diese bald im Zentrum der Zelle, bald im Randteil derselben in der Minderzahl sind, auch können sie ganz fehlen, dann sieht das Protoplasma homogen aus. Im allgemeinen ist es auffallend, daß die Karmingranula in den Riesenzellen kleiner sind, und daß wenigstens große, runde, vakuolenähnliche Karmintropfen seltener vorkommen. Die Verteilung und Stellung der Kerne innerhalb der Riesenzellen variiert sehr, sie liegen häufig in der Mitte, aber auch ebenso häufig am Rande der Zellen.

Die Zellen des Interstitiums sind in den großen nekrotisierten Herden zugrunde gegangen, was aus der diffusen Rotfärbung der Fibroblasten

hervorgeht. In den älteren Herden von Kaninchen No. 92 sieht man eine Vergrößerung der Fibroblasten des Kapselbindegewebes. Sie dringen unter fortwährender Fibrillenbildung in das nekrotische Gewebe ein und bilden dort Zellzüge. Form und Struktur der Fibroblasten, sowie ihre Karmingranulierung sind die gleichen, wie ich sie für das bei der Entzündung neugebildete Bindegewebe im vorigen Kapitel geschildert habe. Die Klasmatocyten, welche schon bei den normalen Tieren in den GLISSONschen Kapseln, insbesondere aber reich an den adventitiellen Scheiden der Blutgefäße und Gallengänge angelagert sind, reagieren jetzt in der Nähe der entzündeten Herde. Sie werden größer, protoplasmareicher, rücken mit der Proliferation der Fibroblasten allmählich in die Zerfallsmassen der Gewebselemente hinein.

Die alten nekrotischen Herde stellen daher ein außerordentlich kompliziertes Bild dar, indem die Anordnung der nekrotisierten Gewebszellen durch eine Menge eingewucherter Fibroblasten zerstört ist. In der äußeren Zone der Herde liegen die Fibroblasten konzentrisch, um von hier aus allmählich nach der Mitte vorzudringen. Die Makrophagen und zerfallenen Zellen liegen dann also regellos zwischen den Fibroblasten und dem Fibrillengefüge. Die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten und Lymphocyten ist von Anfang an nicht beträchtlich.

Die Makrophagen stammen bei der Regeneration der Leber einerseits aus den KUPFFERschen Sternzellen, und andererseits aus den präexistierenden Klasmatocyten im Interstitium; beide Zellarten sind jedoch verwandt. Sie zeichnen sich durch die lebhafte Karmingranulierung aus und kriechen als Phagocyten umher; ihr basophiles Protoplasma enthält gewöhnlich helle Vakuolen, welche als Zeichen ihrer sekretorischen Funktion betrachtet werden müssen; sie vermehren sich durch mitotische Teilung und vermögen hauptsächlich durch die Verschmelzung mehrerer Zellen die Riesenzellen zu liefern, welche gleichfalls als Phagocyten fungieren. Schließlich stellt das Blut eine dritte Quelle der Makrophagenbildung dar. In dem Lumen der Blutgefäße der Leberpräparate sieht man vielfach die typischen Histiocyten, welche mit den kleinen Makrophagen in den Regenerationsherden identisch sind. Die Histiocyten, welche im Leberblut reichlich vorhanden sind, müssen wenigstens zum Teil mit anderen Blutelementen (Leukocyten und Lymphocyten) in die entzündeten Herde einwandern, wenn auch die letztgenannten Herde vital gekörnte Zellen niemals in beträchtlichen Mengen enthalten. Die Makrophagen aus den Bluthistiocyten erhalten sich in den Herden. Mit unseren histologischen Untersuchungsmethoden ist es nicht möglich zu entscheiden, ob die Makrophagen von den Klasmatocyten des Interstitiums oder von den KUPFFERschen Sternzellen abstammen. Die drei Zellarten müssen deswegen zu einer Zellgruppe, den Histiocyten oder histiocytären Makrophagen gehören.

In weiter fortgeschrittenen Stadien zeigen die Fibroblasten neben der Fibrillenbildung in der äußeren Zone der Herde schon den typischen karminarmen Zustand, während im Zentrum zwischen den jungen Bindegewebsgefügen die ein- oder mehrkernigen Makrophagen und die Zelltrümmer regellos beisammen liegen. Das nekrotische Gewebe wird jetzt von einem Granulationsgewebe abgekapselt. Die Makrophagen zwischen

den Fibroblastengefügen sind zum größten Teil durch Atrophie und Degeneration verschwunden.

Hier und da sieht man oft perivaskulär eine Menge von Lymphocyten und Plasmazellen, welche niemals Karmin in sich aufnehmen. Das Bild entspricht im großen und ganzen dem, wie man es im Narbengewebe der Bindegewebsneubildung beobachtet hat.

Gleichzeitig wuchern die Gefäße unter der Begleitung der Fibroblasten von dem Interstitium aus in die nekrotischen Herde ein. Die Endothelzellen der neugebildeten Gefäße bleiben gewöhnlich ungefärbt oder enthalten nur eine äußerst spärliche Anzahl der feinen Karminkörnchen. Die neuen Gefäßknospen entstehen höchst wahrscheinlich aus den Gefäßen der GLISSONschen Kapsel. Die intralobulären feinen Blutgefäße, welche mit den eigentümlichen Endothelien, den KUPFFERschen Sternzellen bedeckt sind, bilden augenscheinlich keine neuen Blutröhren.

An mehreren Stellen sieht man auch im neugebildeten Bindegewebe längs- und quergeschnittene isolierte Zellstränge. Diese Gebilde, welche als gewucherte Gallengänge angesehen werden müssen, sind bald kolbenförmig, bald wulstförmig oder strangartig, gerade oder gekrümmt neben den typischen Gallengängen gelagert. In den Gallengangsepithelien sind keine Karminkörnchen zu sehen. Diese neugebildeten Gallengänge liegen oft neben den Riesenzellen, welche gewöhnlich die Karmineinlagerungen zeigen. Manchmal sieht man jene eigentümlichen Riesenzellen, welche man ohne Vitalfärbung leicht mit längs- oder quergetroffenen Gallengängen verwechseln könnte, besonders dann, wenn die ovalen oder runden, scharf begrenzten Zellen in der Mitte oder am Rande Kerne enthalten. Durch die vitale Färbung tritt jedoch in den Riesenzellen die eigentümliche dichte Granulierung auf, welche in den Gallengangsepithelien immer fehlt. Auch lehrt uns eine genaue Untersuchung der Serienschnitte, daß diese granulierten Riesenzellen mit den ihnen ähnlichen neugebildeten Gallengängen nichts zu tun haben.

5. Experimentelle Lebercirrhose nach Choledochusunterbindung.

Untersuchungsmaterial.

Kaninchen No. 93.

1. Tag: Choledochusunterbindung.
2. Tag: 5 ccm Lithionkarminlösung täglich in die Ohrvene injiziert.
3. Tag: Exitus.

Kaninchen No. 94.

1. Tag Choledochusunterbindung.
2. bis 3. Tag: Injektion von 5 ccm Farbstofflösung in die Vene.
6. Tag: Getötet.

Kaninchen No. 95.

1. Tag: Unterbindung des Gallenganges.
4. bis 7 Tag: Täglich Injektion von 5 ccm Karmin.
7. Tag: Gestorben.

Kaninchen No. 96.

1. Tag: Unterbindung des Choledochus.

6. bis 10. Tag: Täglich 4 ccm Karminlösung intravenös.
10. Tag: Getötet.

Kaninchen No. 97.
1. Tag: Unterbindung des Choledochus.
16. Tag: Tägliche Einverleibung von 4 ccm Farbstoff.
20. Tag: Getötet.

Es sind schon ziemlich umfangreiche experimentelle Arbeiten über die Veränderung der Leber nach der Choledochusunterbindung vorgenommen worden. Ein historischer Rückblick, sowie eine genaue Darstellung der Literatur findet sich in der Arbeit von T. OGATA, aus dem Freiburger Pathologischen Institut 1913.

PARI war der erste, der die Veränderung der Leber beim experimentellen Choledochusverschluß unter Anwendung der vitalen Färbung studierte. Er untersuchte die Gewebsveränderungen 24—36 Stunden nach der Gallengangsunterbindung und fand dabei, daß die nekrotischen Leberzellen diffus rot gefärbt sind. Die Bindegewebsneubildung hatte noch nicht stattgefunden, da die Tiere sehr früh getötet wurden. In den Nieren fand er außer der Rotfärbung der Gefäßschleifen der Glomeruli eine Rotfärbung der Epithelzellen hauptsächlich der HENLEschen Schleifen und der Schaltstücke. Die Parenchymzellen der Marksubstanz der Nebenniere und die Herzmuskelfasern zeigten oft eine durch das Karmin nachweisbare Degeneration in Form einer diffusen Rotfärbung; die Degeneration soll nach PARI eine direkte Folge des Ikterus sein. Die Untersuchungen von MASUDA waren ergebnislos, da auch bei ihm die Tiere zu früh nach der Unterbindung gestorben sind. In jedem Fall trat bei mir der Ikterus an den Skleren einige Tage nach der Operation auf. Er nahm gewöhnlich bis zum Tode der Tiere allmählich zu, erreichte aber keine hohen Grade. Durch die Unterbindung des Choledochus wurde die ikterische Färbung der Organe und der Schleimhäute durch das Karmin verdeckt, so daß die Gewebe einen orangeroten Farbenton annahmen. In frühen Stadien der Krankheit ist die Leber vergrößert, in späteren dagegen wird sie kleiner und nimmt eine derbe Konsistenz an. Bei der Autopsie findet man die Gallengänge und Gallenblase stark erweitert und mit dünnflüssiger Galle gefüllt. Auf den Schnittflächen der Leber sieht man intensiv rote Flecke, von denen die kleinsten kaum makroskopisch wahrnehmbar sind, die größeren etwa Milien- oder Reiskorngröße haben. Bei meinen Versuchen 95 und 96 war die Leber von einer großen Menge dieser Flecke durchsetzt, während dies bei Versuch 97 weniger der Fall war. Die Vakuolenbildung im Protoplasma der Leberzellen nach der Unterbindung des Choledochus ist bekanntlich eine sehr häufig vorkommende Erscheinung. Auch ich konnte in jedem Fall eine mehr oder weniger ausgesprochene Vakuolenbildung beobachten. Das Protoplasma in diesen Zellen zeigt aber eine deutliche Aufquellung, und charakteristisch für die Vakuolen ist, daß sie keine Fettfärbung zeigen. Enthalten die Zellen besonders große und viele Vakuolen, so wird das Protoplasma bis an den äußeren Umfang der Zellen verdrängt, um dort einen hellen Hof zu bilden, der den Kern umgibt, oder es wird bis zu einer Art Zellmembran reduziert. Häufig findet man innerhalb der Protoplasmareste einige

feinste Fädchen, welche sich von der Zellmembran aus zu dem Kern verästeln (Fig. 22). Auch nach wiederholten Karmininjektionen bleibt der Inhalt der Vakuolen ungefärbt, trotzdem sie manchmal amorphes gelblich-bräunliches Gallenpigment enthalten. Wenn nur spärliche Vakuolen in den Leberzellen enthalten sind, so sind die Karmingranula gewöhnlich im Protoplasma verteilt. Häufig sind die roten Körnchen in der Umgebung der Vakuolen etwas dichter gelagert. Aber selbst in fortgeschrittensten Stadien, wenn das Protoplasma der Leberzellen durch die massenhaften Vakuolen ein wabiges Aussehen bekommt, kann man noch an dem zurückgebliebenen Protoplasma einige der roten Körnchen beobachten.

Ueber die Herkunft dieser hellen Vakuolen wird schon seit langer Zeit lebhaft diskutiert. CHAMBARD hielt sie für Schleimtropfen, CANALIS sah in ihnen mit Fetttröpfchen angefüllte Räume, LAHOUSSE glaubte in diesen gequollenen und vakuolisierten Zellen einen Ausdruck der hydropischen Schwellung zu sehen. TISCHNER betrachtete die Erscheinung als eine Nekrose und machte die Zirkulationsstörung infolge der Drucksteigerung im Gallengangssystem für ihre Entstehung verantwortlich. Neuerdings glaubt T. OGATA, daß ihr konstantes und charakteristisches Vorkommen doch für die Gallenstauung typisch ist. Auch soll es sich nach ihm nicht um eine Fett- oder Glykogenspeicherung handeln; aus dem gelegentlichen Vorkommen von Gerinnseln in den Vakuolen glaubt er schließen zu dürfen, daß die die Vakuolen anfüllende Flüssigkeit eiweißhaltig ist. Da die Leberzellen außer den Gallenfarbstoff die allerverschiedensten Stoffe, insbesondere auch eiweißhaltige absondern, so sieht OGATA die Vakuolenbildung als eine Sekretretention an und ihre Farblosigkeit erklärt er dadurch, daß die Gallenfarbstoffbildung herabgesetzt ist. Allerdings kann der Gallenfarbstoff auch gelegentlich erhalten bleiben.

Das Karmin, welches in die Blutbahn einverleibt wurde, geht weder in die Galle noch in den Inhalt der Vakuolen über, trotzdem das Blutplasma und der Gewebssaft große Mengen des Farbstoffes aufnehmen und der letztere massenhaft als rote Körnchen in dem Protoplasma der Leberzellen abgelagert wird.

Bei Versuch 93 ist die Vakuolenbildung nur schlecht zu beobachten, während sie bei den übrigen Versuchen deutlicher zu sehen ist. Die Lagerung der vakuolisierten Leberzellen kann eine recht mannigfaltige sein; bei Versuch 94 und 96 finden wir sie am reichlichsten in der Peripherie der Leberläppchen, beim Versuch 95 dagegen mehr im Zentrum derselben, im Fall No. 97 sehen wir sie fast gleichmäßig über das ganze Läppchen verteilt. Auch ist die Anordnung der Zellen verschieden, bald finden wir sie vereinzelt, bald in Gruppen vereinigt.

Die KUPFFERschen Sternzellen zeigen zwischen diesen vakuolisierten Leberzellen meist doch ihre lebhafte Karmingranulierung. Wenn die Leberzellen besonders starke Vakuolisierung zeigen, und dabei gruppenartig angeordnet sind, so erscheinen die dazwischenliegenden Sternzellen schmäler, als ob sie durch die stark gequollenen Leberzellen komprimiert würden. Ich konnte allerdings auch häufig das Gegenteil beobachten; sie verwandelten sich hierbei in freie Elemente und zeigen eine besonders ausgesprochene Karminkörnelung (Fig. 22. Hst.)

Die zweite eigentümliche Veränderung, die wir an der Leber nach dem Gallengangsverschluß beobachten können, sind die miliaren Nekrosen, welche auch schon von CHARCOT und GOMBAUT, CHAMBARD, BELOUSSOW, TISCHNER, OGATA u. a. eingehend untersucht wurden. Besonders bei dem Versuch No. 94 fanden sich diese nekrotischen Herde sehr zahlreich, bei Versuch No. 97 waren die nekrotischen Herde schon teilweise durch Einwucherung von Bindegewebe organisiert. Während die kleinsten Herde nur wenige Zellen umfassen, nehmen die größeren oft über die Hälfte der Acini ein; dazwischen finden sich natürlich alle Uebergänge, wobei ich besonders in Uebereinstimmung mit OGATA bemerken möchte, daß sie nicht durch Thrombosen bedingt sind, wie GOLDMANN und neuerdings auch RAUBITSCHEK irrtümlicherweise annehmen. Im Anfange sind die frischen nekrotischen Herde nicht scharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Dies erlaubt, daß man in einem Zellbalken von der gesunden Peripherie aus bis zu dem nekrotischen Zentrum die Leberzellen ohne Unterbrechung gut untersuchen kann. Die gesunden Leberzellen verlieren allmählich ihre Karminkörnelung, an ihre Stelle tritt eine diffuse Rotfärbung des Protoplasmas und eine intensivere Rotfärbung des Kerns. Häufig werden diese degenerierten Zellen mit Gallenfarbstoff durchtränkt und erscheinen infolgedessen orangerot. Nach der Mitte der nekrotischen Herde zu nimmt allmählich auch die diffuse Färbung des Protoplasmas und des Kerns ab und die Leberzellen verlieren dann häufig ihren Zusammenhang. Im Zentrum der Nekrose bestehen die Leberzellen häufig nur aus blaßroten hyalinen Klumpen. Im allgemeinen entsprechen diese Bilder also denen, wie ich sie bei den zirkumskripten nekrotischen Herden infolge von eitriger Leberentzündnng beschrieben habe. Die KUPFFERschen Sternzellen sind gegen die Zellschädigung viel widerstandsfähiger und spielen in dem nekrotischen Gewebe die Rolle von freien Makrophagen. Im eigentlichen Zentrum der Nekrose zeigen allerdings auch die Sternzellen teilweise schon diffuse Karminfärbung. Zwischen den diffus gefärbten Leberzellen kann man häufig beobachten, daß die Sternzellen ihre protoplasmatischen Ausläufer eingezogen haben. Vielfach findet man, daß sie die nekrotischen Zellen oder deren Zerfallsmassen umsäumen. Nicht selten findet man, daß die Sternzellen dicht an der Außenseite der Kapillarwände liegen. Welchen Anteil die Sternzellen, die von vielen Autoren als Endothelzellen den Kapillaren aufgefaßt werden, an der histologischen Struktur der Gefäße haben, vermag ich noch nicht zu erklären. Das ist aber jedenfalls sicher, daß nach der Ablösung der KUPFFERschen Sternzellen keine Hämorrhagien auftreten, sondern daß die eigentliche dünne Gefäßwand der Kapillaren den Austritt der Blutzellen zu verhindern vermag.

Bei Versuch No. 97 zeigen die nekrotischen Herde noch weiter fortgeschrittene Prozesse. Die Umrisse der abgestorbenen Leberzellen werden jetzt unschärfer, sie verwandeln sich zu mehr oder weniger homogenen stellenweise durchlöcherten hyalinen Massen und die Kerne sind nicht mehr sichtbar. Die zurückgebliebenen Gefäßkapillaren sind jedoch in diesen Stellen deutlicher erkennbar. Viele mononukleäre Makrophagen, deren Protoplasma intensiv mit Karmin beladen ist, befindet sich im peripheren Teil des nekrotischen Gewebes. Ferner zeigen die Fibroblasten

der GLISSONschen Kapsel Proliferationserscheinungen, worauf ich später noch einmal genauer zurückkommen werde. Die Gallenpigmente lagern sich in zwei Formen in den Leberzellen ab, nämlich als gelblich-grüne Körner oder Schollen, oder als diffuse gelb-grünliche Verfärbung des ganzen Protoplasmas. In den letzteren lagert sich das Karmin, wie schon bemerkt, auch in diffuser Form ab.

In den nicht durch Karmin diffus gefärbten Leberzellen treten die Gallenpigmentkörnchen neben den Karmingranula auf, und zwar sind die letzteren meist über ein ganzes Läppchen gleichmäßig verteilt, abgesehen von dem Fall No. 97, wo sie hauptsächlich im Zentralgebiet der Acini lagen. Die Pigmentkörner sollen nach der Ansicht vieler Autoren aus gestauter Galle in den intracellulären Gallenkapillaren oder Sekretkanälchen stammen.

Die KUPFFERschen Sternzellen, sowie die daraus entstandenen Makrophagen enthalten auch Gallenpigmentkörnchen, welche in dem Zellprotoplasma gleichfalls neben den Karminkörnchen liegen. Aber nicht nur diese rundlichen kleinen Pigmentkörnchen, sondern noch Gallenzylinder aus koagulierten oder niedergeschlagenen Gallenfarbstoffschollen mit einem Eiweißgerüst, wie man sie in den Gallenkapillaren findet, werden auch in diesen rotgekörnten Makrophagen gefunden. Derartige Makrophagen sind bei No. 97 über die ganzen Leberacini verteilt vorhanden, bei No. 96 sind sie besonders reichlieh im Zentrum der Acini zu sehen. Die Gallenzylinder wandern, wie viele Autoren vermuten, durch eine infolge einer Kontinuitätstrennung oder durch Untergang von Leberzellen entstandene Durchbruchsstelle in die parivaskulären Lymphräume, wo sie bleiben oder von freien Makrophagen und KUPFFERschen Sternzellen aufgenommen werden. Auch die Sternzellen verlieren bei der Degeneration das Gallenpigment und werden durch Karmin und Galle orangerot gefärbt.

Veränderungen des Interstitiums konnten schon bei dem Versuch No. 94 konstatiert werden, in den übrigen Fällen, die einen weiteren Fortschritt des Krankheitsprozesses darstellen, traten auch diese Erscheinungen noch deutlicher hervor. Immer findet sich die Gallengangwucherung hauptsächlich intralobulär, so daß fast alle Acini durch stark verbreiterte und von zahlreich neugebildeten Gallengängen allseitig umschlossen werden. Die neugebildeten Gallengänge sind bald gerade, gebogen oder verzweigt, bald finden sich typische Gallengänge im Längs- und Querschnitt, bald Zellstränge von mannigfacher Gestalt und Größe ohne sichtbares Lumen, welche manchmal mit typischen Gallengängen in direktem Zusammenhang stehen. Die Epithelzellen der neugebildeten Gallengänge zeigen keine nachweisbare Zellgrenze und auch keine Karmingranulierung. Ihr Protoplasma färbt sich dunkler durch Hämalaun und zeigt ein mehr homogenes Aussehen, wodurch gegenüber den heller vital gefärbten Leberzellen mit ihrem retukulären Bau des Protoplasmas ein deutlicher Kontrast entsteht. Da ihre Zellgrenzen undeutlicher sind, bilden sie häufig vielkernige zusammenhängende Protoplasmamassen, welche manchmal den histiocytären Riesenzellen mehr oder weniger ähneln. Ich habe schon beschrieben, daß die vitale Färbung zur Differenzierung dieser beiden sonst nicht zu unterscheidenden Zellformen eine weitgehende Anwendung finden kann.

Im Versuch No. 97 geht die Gallengangswucherung teilweise intralobulär vor sich. Hier dringen die gewucherten Gallengangsknospen in Begleitung der Fibroblasten in die Läppchen ein. Man sieht dicht an der Außenwand der Knospen eine Reihe von spindelförmigen Fibroblasten, welche eine spärliche Karmingranulierung aufweisen.

Hier und da sieht man in dem neugebildeten Interstitium isolierte Leberzellen, welche von faserigem Bindegewebe einzeln oder in Gruppen umgeben sind. Sie sind meist einkernig, selten zweikernig und sehen oft plumper und größer aus. Manchmal bilden diese Zellen strangförmige oder netzförmige Zellgruppen von 1—2 Zellreihen, haben dabei gewisse Aehnlichkeit mit im Bindegewebe gewucherten Gallengängen.

Brieger untersuchte Gallenstauungscirrhose, Alkoholcirrhose, syphilitische Hepatitis und Schnürlebern und glaubte, daß die netzartigen Zellstränge im Interstitium neue Gallengänge seien. Er nimmt an, daß die Umwandlung der Leberzellbalken in Gallengänge auf eine Druckatrophie durch das wuchernde Bindegewebe zurückzuführen ist. Die erhaltenen Leberzellen sind nicht nur dadurch charakterisiert, was schon Hayami u. a. beschrieben, daß ihr Protoplasma eine starke Affinität für Eosin besitzt, und daß sich in ihnen häufig Glykogen und bräunliche Pigmentkörner finden, sondern daß sie auch noch im isolierten Zustande eine deutliche Karmingranulierung zeigen.

Hier und da sieht man atrophische, kleine Leberzellen, welche isoliert liegen. Das gewucherte Bindegewebe scheint auf die Parenchymzellen eine mehr oder weniger starke Druckwirkung auszuüben. Außer der beschriebenen Form- und Größenveränderung des Zelleibes wird das Protoplasma der atrophischen Zellen homogener, die Karmingranula vermindern sich entsprechend der Verringerung des Protoplasmas, wobei aber ihre relative Dichte und ihre Lagerung sich nicht wesentlich ändert.

Hess weist bei seinen Untersuchungen über die gelbe Leberatrophie darauf hin, daß im großen und ganzen zwei Ansichten über die Regeneration der Leberzellen bestehen. Nach der einen geht die Regeneration lediglich von den Leberzellen, nach der anderen von den Leberzellen und Gallengängen aus. Die Annahme einer Umwandlung der Leberzellen in Gallengänge ist seiner Ansicht nach zum mindesten höchst zweifelhaft.

Soweit ich die Frage auf Grund meiner allerdings kleinen Versuchsreihe beurteilen kann, konnte ich nicht mit Sicherheit eine Proliferation der Leberzellen konstatieren, womit ich die Untersuchungsresultate anderer Forscher nicht in Abrede stellen will. Die Wucherung der Gallengangsepithelien spielen jedenfalls bei der Epithelregeneration eine große Rolle, da in diesen Epithelien nie Karmingranula auftreten, so lassen sie sich immer gut von den Leberzellen unterscheiden. Hier und da sieht man schmale, von Gallengangsknospen ausgehende Zellreihen innerhalb eines Leberläppchens, welche eine oder mehrere alte Leberzellen umschließen, wobei die ersteren durch das nicht durch Karmin gekörnte Protoplasma sich deutlich von den Leberzellen unterscheiden. Eine Umwandlung der vital gekörnten Leberzellen zu den ungranulierten Gallengangsepithelien, oder eine Metamorphose der letzteren in Leberzellen konnte ich bei meinen Versuchstieren noch nicht beobachten.

Die Bindegewebswucherung geht hauptsächlich in der GLISSONschen Kapsel vor sich, ferner besonders reich von der Adventitia der interlobulären Blutgefäße und Gallengänge, weniger von den interlobulären Gefäßen aus. Das gewucherte Bindegewebe ist im allgemeinen zellreich und locker angeordnet, und zeigt stellenweise spärliche leukocytäre und lymphocytäre Infiltrationen, welche die vitale Karminfärbung nicht annehmen. Die Fibroblasten enthalten oft geringe Mengen der Karminkörnchen und daneben auch noch feine gelblichgrüne Gallenpigmentkörner, welch letztere auch von PICK, OGATA u. a. beobachtet wurden.

Zwischen diesen gewucherten Fibroblasten und Fibrillengefügen finden sich eine Menge der Klasmatocyten, welche stellenweise ganz spärlich, an anderen Stellen hingegen zahlreicher beisammenliegen.

Meist sind es einkernige, seltener 2—3-kernige, jedoch werden auch gelegentlich kleine histiocytäre Riesenzellen mit 6—10 Kernen gefunden. Die Zellen liegen in Gewebsspalten und haben eigentümliche polymorphe Formen. Im Protoplasma der Makrophagen treten die Karmin- und Gallenfarbstoffkörnchen nebeneinander auf. Ein Teil der gestauten Galle wird durch die Lymphspalten und die Blutbahn abgeführt und in diesen Makrophagen niedergeschlagen.

Woraus sind diese Makrophagen im Interstitium entstanden? Die ruhenden Klasmatocyten der GLISSONschen Kapsel, welche schon in der normalen Leber vorkommen, scheinen sich bei der Proliferation der Fibroblasten abzurunden und sich zum Teil auch zu vermehren. Das Blut in den Lebergefäßen, welches reich an Histiocyten ist, kann ebenfalls eine Quelle der Makrophagenbildung sein.

Das intraacinös eingewucherte Bindegewebe enthält oft sehr zahlreiche Histiocyten. Genaue Beobachtung ergibt, daß die gewucherten Fibroblasten und Gallengangsknospen in die Spalten zwischen den Leberzellen und Kapillarwänden eindringen und die Anordnung der Gewebszellen zerstören. Diese Tatsache wurde auch schon von OGATA ausdrücklich betont. Die KUPFFERschen Sternzellen lösen sich dabei von der Gefäßwand los und bleiben als freie Makrophagen in den Spalten des neugebildeten Bindegewebes zurück.

Im Fall No. 97 kommen die makroskopisch sichtbaren roten Flecke dadurch zustande, daß sie aus den diffus gefärbten nekrotischen Zellen gebildet werden. An anderen Stellen werden sie jedoch durch die in großen Mengen angesammelten Makrophagen gebildet.

Die weiteren Schicksale der zirkumskripten nekrotischen Herde konnte ich auch bei dem Versuch No. 97 deutlich verfolgen. Aus den GLISSONschen Kapseln dringt das gefäßhaltige Bindegewebe in die Herde ein. Die Fibrillenbündel kreuzen sich hier in verschiedenen Richtungen. Die abgestorbenen Leberzellen zerfallen zu hyalinen strukturlosen Klumpen. Hier und da zeigen sich große Mengen von Makrophagen, die eine phagocytäre Rolle spielen. Die nekrotischen Herde werden langsam organisiert und nach und nach durch gefäßhaltiges Bindegewebe substituiert.

Ich muß bei dieser Gelegenheit die Veränderungen, die die übrigen Organe bei der Choledochusunterbindung zeigen, angeben. PARI untersuchte die Kaninchen 1—1½ Tage nach der Gallengangsunterbindung durch vitale Karminfärbuug und fand dabei auch die Zellen des Neben-

nierenmarks typisch diffus rot gefärbt. Die Veränderungen am Herzen bestanden in Herden von rot gefärbten Muskelfasern. Im Darm waren die Spitzen der Schleimhautzotten rötlich gefärbt. Alle diese Veränderungen habe ich trotz sorgfältiger Untersuchungen nicht bestätigen können.

Dagegen zeigen die Nieren außer der Rotfärbung eine grünliche, fleckige Verfärbung des ganzen Parenchyms und eine radiäre, grünlichgelbe Streifung des Marks, besonders in seiner äußeren Zone.

Die MALPIGHIschen Körperchen sind völlig frei von den beiden Pigmenten. In den Hauptstücken finden sich die Pigmente in körniger Form und zeigen dort in manchen Stellen eine parallele, streifige Anordnung.

Im ersten proximalen Drittel der Hauptstücke erscheinen die beiden Farbstoffe in ganz fein granulierter Form um den Kern herum angeordnet. Die Körnchen beider Farbstoffe werden im zweiten, mittleren Abschnitt etwas größer und im dritten, distalen Abschnitt noch größer, wenn auch ihre Größe in derselben Zelle wechselt. Die beiden Pigmentkörnerarten liegen im ersten Abschnitt in zusammenliegenden parallelen Streifen in der Längsrichtung der Zellen, welche aber im zweiten Abschnitt allmählich undeutlicher werden und im distalen Abschnitt nicht mehr erkennbar sind.

Es stimmen also die Farbstoffeinlagerungen in den Nierenepithelien miteinander gut überein, trotzdem beide als besondere Körner eingelagert wurden. Die Pigmentierung durch Gallenfarbstoff ist natürlich bei meinen Versuchstieren eine weit geringere als die durch Karmin, die Stärke der Ausbreitung in den Hauptkanälchen ist von Fall zu Fall verschieden. Bei Versuch No. 95 zeigen die Hauptstücke in ihrem ganzen Verlauf eine besonders starke Gallenpigmentierung der Nierenepithelien, während sie sich in den übrigen Fällen nur in einzelnen Gruppen der Hauptstücke findet, und viele Hauptstücke gänzlich frei blieben.

Form und Größe dieser intracellulären Gallenfarbstoffkörnchen ähneln den Karminkörnchen. In einem Pigmentstreifen innerhalb einer Zelle liegen die Gallenfarbstoffkörnchen zwischen den Karmingranula, in anderen Zellen sind die ersteren manchmal nur um den Kern herum und dort gemeinsam mit den Karminkörnchen zu beobachten. Im proximalen Abschnitte der Schaltstücke, wie ULRICH schon bemerkte, bildet der Gallenfarbstoff manchmal sehr große klumpige Gebilde, die jedoch die Kerngröße nicht erreichen.

Trotzdem das Karmin außer in den Hauptstücken noch in den Nierenepithelien der übrigen Harnkanälchenabschnitte granulär eingelagert wird, konnte ich die Gallenfarbstoffkörnelung in den letzteren wegen der schwachen Färbung nicht sicher feststellen.

Der exogene Farbstoff (das Karmin) und der endogene Farbstoff (der Gallenfarbstoff) werden immer in den verschieden geformten Granula in den Nierenepithelien aufgespeichert, trotzdem werden die Gallenpigmentkörnchen bei meinen Versuchen wegen der geringen Gallenausscheidung nur in begrenzten Abschnitten der Kanälchen eingelagert.

In dem Lumen der Hauptstücke finden sich abgestoßene Epithelzellen, deren Kern Karyolyse zeigt. Sie verlieren gewöhnlich die Karmin- und Gallenpigmentkörnchen und erhalten dafür eine diffuse Färbung durch beide Farbstoffe in ihrem Zelleib. In den Kanälchenlumen des distalen Teiles der Hauptstücke finden sich die Farbstoffeinlagerungen oft in Form von Zylindern. Die homogen hyalinen Zylinder sind meist durch Karmin blaßrot, aber auch manchmal gleichzeitig gelbgrünlich gefärbt. Die fein- oder grobkörnigen Zylinder, in denen bisweilen auch karyolytische Kerne und die Reste von

Epithelzellen zu erkennen sind, werden durch Karmin besonders leuchtend rot gefärbt, und gleichzeitig mit dem Gallenfarbstoff durchtränkt.

Wo die großen Zylinder stecken geblieben sind, werden die Epithelzellen abgeplattet. In den aufsteigenden Schenkeln der Schleifen und in den Schaltstücken sieht man solche abgeplattete Epithelien, welche eine spärliche Gallen- und Karminpigmentierung zeigen. Die Entstehung der Farbstoffkörnelung muß höchstwahrscheinlich beim längeren Aufenthalt der Zylinder an den betreffenden Stellen, wie ULRICH bei seinem Ikterusfall berichtete, zustande kommen, wahrscheinlich kommt es dann dabei zu einer Resorption aus den Zylindern. Diese Resorptionspigmentierung ist jedoch nur bei meinem Versuch No. 95 in spärlicher Weise zu sehen; die Größe der Körner und ihre Verteilung innerhalb der Zellen ist ganz unregelmäßig.

Die vitale Färbung läßt deswegen auf eine geringfügige Schädigung der Niere (hauptsächlich der Hauptstücke) bei der Choledochusunterbindung schließen. Die Galle und das Karmin wird aus den Nieren sezerniert und in den oben erwähnten Nierenepithelien aufgespeichert.

Was die Deutung der Farbstoffeinlagerung in den Nieren anbelangt, so stimme ich mit den Ergebnissen von SUZUKI uud ULRICH, welche neuerdings unter der Leitung von ASCHOFF arbeiteten, überein. ULRICH untersuchte die Ausscheidung von endogenen Farbstoffen durch die menschlichen Nieren bei Melanose, Ikterus, Hämoglobinurie, und fand ein konstantes und gesetzmäßiges Verhalten der Farbstoffeinlageiungen in den Nierenepithelien. Seine Ergebnisse stimmen mit denen von SUZUKI bei der künstlichen Granulafärbung der tierischen Nieren erhaltenen Resultate im großen und ganzen überein. Meine Untersuchungen bestätigen die Arbeiten der beiden Autoren insofern, als ich auch fand, daß sich die beiden Farbstoffe bei der Ausscheidung in den Nierenepithelien gesetzmäßig einlagern und in einer und derselben Epithelzelle nebeneinander in körniger Form auftreten.

Anhang. Lebercirrhose-ähnliche Krankheit eines Kaninchens.

Untersuchungsmaterial.

Kaninchen No. 98.

Das Material stammt von einem abgemagerten Kaninchen, welches täglich ungefähr 15 ccm der verdünnten 3-proz. Lithionkarminlösung während 3 Tagen injiziert bekam. Diese spontan entwickelte Krankheit der Kaninchenleber sieht in ihrem histologischen Bilde der menschlichen Lebercirrhose sehr ähnlich. Bei der Obduktion fällt zunächst die Verkleinerung der Leber auf. Ihre Oberfläche ist uneben durch mehr oder weniger zahlreiche seichte Vertiefungen. Ueber die ganze Schnittfläche sind zahllose miliar- bis hanfkorngroße intensiv rot gefärbte Fleckchen disseminiert. Auch die Konsistenz der Leber ist im allgemeinen derb, Ascites und Milzschwellung fehlen. Ueberall sieht man kleine nekrotische Partien, in denen die Leberzellen die bekannte diffuse Rotfärbung zeigen. In der Mitte zerfallen sie durch mangelhafte Ernährung zu strukturlosen roten Massen. Die Herde befinden sieh um die Venae sublobulares, nur wenige in der Umgebung der Vena porta. Kleine Herde nehmen nur einen Teil der Leberläppchen ein, während die großen mehrerc Leberläppchen umfassen.

Die Wucherung der GLISSONschen Kapseln ist überall deutlich, namentlich in der Nähe des nekrotischen Gewebes. Die Fibroblasten durchdringen das Kapselgewebe der

Herde; ein Leberacinus wird dabei von diesem gefäßhaltigen gewucherten Bindegewebe unregelmäßig und in mehrere kleinere geteilt, wie man dies oft bei der Lebercirrhose des Menschen beobachret. Das neugebildete Bindegewebe ist überall ziemlich zellreich, seine Fibroblasten enthalten meist spärliche Karminkörnchen. Die lebhaft rot granulierten Zellen zeigen oft ihre eigentümlichen polymorphen Formen. Die Sternzellen lösen sich auch im peripheren Teil der Nekrose von der Gefäßwand los und kriechen als freie Makrophagen umher. Die Makrophagenbildung geschieht ganz ähnlich, wie ich sie bei der Choledochusunterbindung geschildert habe.

Die Veränderung der Leber besteht im wesentlichen in den zahlreich auftretenden nekrotischen Leberzellen und daran anschließender Bindegewebswucherung aus der GLISSONschen Kapsel. Bei genauerer Betrachtung findet man Partien, wo die Degeneration der Leberzellen deutlich hervor- und die Proliferation des Bindegewebes zurücktritt. Die ganz entgegengesetzte Erscheinung kann man aber auch an anderen Stellen beobachten, so daß das Kapselbindegewebe schon verdickt und vermehrt ist, ohne daß dort eine nachweisbare Degeneration der Parenchymzellen zustande kommt. Ob die Wucherung des Bindegewebes somit primär ist, oder ob die Parenchymdegeneration bei dieser Krankheit das Primäre ist, und dieser das Hereindringen des Bindegewebes folgt, kann ich nicht sicher entscheiden. Es ist natürlich sehr gut möglich, daß die Parenchymnekrose die Proliferation des Interstitium fördert, und daß die Einwucherung des Kapselbindegewebes zur Degeneratien des Leberparenchyms führt. Die Resultate der Bacillenfärbung waren negativ. In den Blutgefäßen und Gallengängen konnte ich keine Veränderungen beobachten. Etwas Sicheres kann ich somit über die Genese der Erkrankung nicht aussagen. Die Untersuchungen sind aber insofern wichtig, als die vitale Färbung der Leberzellen, der Sternzellen und der Gallengangsepithelien sowohl bei experimentell erzeugten pathologischen Zuständen als auch bei dieser spontanen Lebererkrankung zu genau den gleichen Bildern führt.

6. Coccidiumerkrankung der Leber.

Leichte Coccidiumerkrankung der Kaninchenleber konnte ich häufig bei meinen Untersuchungen beobachten. Bei Kaninchsn No. 99 habe ich besonders hochgradige Veränderungen in der Leber gefunden. Die Leber ist groß, auf der Schnittfläche sieht man zahllose, grauweiße miliar- bis erbsenkorngroße Knoten, welche den erweiterten Gallengängen entsprechen und auf Druck grauweiße eiterähnliche Massen entleeren.

Die erweiterten Gallengänge stellen sich als typisches Bild der „Cholangitis productiva“ dar; die gewucherten Gallengangsepithelien enthalten verschiedene Entwicklungsstadien der Coccidien. In den Epithelien, sowie in den Coccidien sieht man keine Karmineinlagerung, abgesehen von den abgestorbenen Epithelzellen, welche diffus rot gefärbt sind. In den adventitiellen Teilen der Gallengänge wuchert das Bindegewebe, es enthält zwischen den fein gekörnten Fibroblasten die Klasmatocyten.

Das Leberparenchym wird manchmal von diesen stark erweiterten Gallengängen zusammengedrückt und verfällt der Atrophie. In den atrophierten Leberzellen vermindert sich die Gesamtzahl der Karminkörnchen, so daß sich die Dichtigkeit der Verteilung im wesentlichen nicht verändert. Die Sternzellen zwischen den atrophischen Leberzellbalken werden auch

dabei nach und nach kleiner, sie zeigen jedoch immer eine lebhafte granuläre Karmineinlagerung.

Die Tatsache, daß die Gesamtzahl der Karminkörnchen in den Leberzellen und KUPFFERschen Sternzellen mit der Größenabnahme des Zellleibs proportional abnimmt, konnte ich außer in diesem Falle auch bei der Choledochusunterbindung, der lebercirrhoseähnlichen Krankheit des Kaninchens und besonders bei Geschwulstmetastasen der Hühnerleber konstatieren. TRAINA untersuchte die Tierleber im Hungerzustande und bestätigte, daß die ALTMANNsche Granula bei der einfachen Atrophie der Zellen allmählich reduziert werden. Die beiden Granula müssen deswegen bei der Atrophie ganz allmählich an Zahl abnehmen, trotzdem sie miteinander nicht identifiziert werden können.

Zusammenfassung.

1) Im normalen Kaninchen kommt die körnige Einlagerung von Karmin in den Leberzellen und den KUPFFERschen Sternzellen vor, während die Gallengangsepithelien davon vollkommen frei bleiben. Die Fibroblasten und Klasmatocyten des Interstitiums zeigen auch die charakteristische Karmingranulierung.

Eine bemerkenswerte Tatsache liegt darin, daß die Leber beim gesunden Tier ein hämatopoetisches Organ ist. Im extrauterinen Leben liefert die Leber die Histiocyten, die einen Bestandteil der normalen Blutelemente darstellen, und zwar durch Abrundung und Loslösung der KUPFFERschen Sternzellen zustande kommen. Bei pathologischen Zuständen wurde eine gesteigerte Histiocytenbildung konstatiert. Die Sternzellen verwandeln sich in histiocytäre Makrophagen. Die Bildung der einkernigen Zellen aus den Kapillarendothelien der Leber, über welche MARCHAND auf dem letzten deutschen Pathologenkongreß berichtete, im Anschluß an einen Fall von Syphilis eines Neugeborenen, bei dem er die Lues für die Ursache ihrer Bildung annahm, ist ein physiologischer Vorgang, genau wie die Histiocytenbildung aus den Endothelzellen, welcher beim erwachsenen Tiere unter gewissen pathologischen Zuständen reichlich vorkommt.

Daß die Leber im embryonalen Leben eine wichtige Quelle der Blutzellen ist, wurde vor allem von M. B. SCHMIDT, SAXER, SCHRIDDE, MOLLIER, MAXIMOW, ASKANAZY, MARCHAND u. a. nachgewiesen. Ueber die Blutzellbildung der Leber bei der Leukämie sind die Meinungen vieler Autoren recht divergierend. Nach SCHMIDT beteiligen sich die Kapillarendothelien der embryonalen Leber an der Blutzellbildung, während die anderen genannten Autoren die extravaskuläre Blutbildung ohne Zusammenhang mit den Endothelzellen annehmen. Die letzteren Autoren lassen dabei die indifferenten

Blutstammzellen (Hämogonien) aus den Mesenchymzellen hervorgehen, welche nach SAXER „primäre Wanderzellen", nach MOLLIER die Retikulumzellen, nach MAXIMOW und ASKANAZY die Wanderzellen aus den Mesenchymzellen sind. Diese indifferenten Zellen differenzieren sich später zu Lymphocyten. Erythroblasten und anderen Granulocyten, welche nach diesen Autoren nicht immer übereinstimmen.

Ich kann natürlich hier nicht zu diesen embryonalen Untersuchungen Stellung nehmen, da die Vitalfärbung nie auf den Embryo übergeht. Die Endothelzellen der Leberkapillaren (die KUPFFERschen Sternzellen) scheinen im erwachsenen Tiere zu einer differenten Zellart zu gehören, da ich bei meinen Untersuchungen keine Umwandlung in Lymphocyten oder andere myeloische Zellen konstatieren konnte. Es sei hier ausdrücklich hervorgehoben, daß die Berücksichtigung der histiocytären Elemente bei weiteren hämatologischen Untersuchungen der Leber zu neuen Tatsachen führen können.

2) Bei nekrotischen oder nekrobiotischen Vorgängen wurde eine Verminderung der Karmingranula in den Leberzellen konstatiert. Die letzten Granula erscheinen dabei in den geschädigten Zellen gröber und rundlich, färben sich blasser, als ob sie gequollen seien. Der Zustand tritt am deutlichsten hervor, falls man den Tieren das Karmin im voraus einverleibt und dann das Lebergewebe schädigt (Versuch No. 97).

In weiter fortgeschrittenen Stadien bekommen die degenerierten Leberzellen eine qualitative Veränderung der Färbung, d. h. eine diffuse Karminfärbung des Protoplasmas mit gleichzeitiger Rotfärbung des Kerns. Im Beginn der leichten Zellschädigung ist manchmal bloß das Protoplasma durch Karmin diffus gefärbt, trotzdem der Kern noch nicht rot erscheint, oder aber es findet sich das umgekehrte Verhalten.

Die abgestorbenen Zellen färben sich nach und nach blasser durch das Karmin, wobei sie sich in formolfixierten Gewebsschnitten durch Hämalaun oder andere Farbstofflösungen sehr schlecht färben lassen. Die Zellen wandeln sich schließlich zu den blaß rosarot gefärbten, strukturlosen Klumpen um, wenn der karminhaltige Gewebssaft bis in die Mitte der nekrotischen Herde einzudringen vermag.

Bei der einfachen Atrophie der Leberzellen vermindern sich die Karminkörnchen augenscheinlich proportional ihrer Größen- und Volumabnahme, ohne daß die Dichtigkeit ihrer Verteilung innerhalb einer Zelle sich ändert.

Beim Auftreten der starken Vakuolisation im Zellprotoplasma, z. B. bei der vakuoligen Degeneration der Leberzellen bei der Choledochusunterbindung und bei der fettigen Degeneration in der Umgebung der eitrigen oder nekrotischen Herde, wurde auch eine Verminderung oder Schwund der Karminkörnchen in dem wabigen Protoplasma konstatiert. Diese Erscheinungen führen schließlich zu der typischen Rotfärbung des Protoplasmas und des Kerns.

3) Ganz analoge Veränderungen kommen in den KUPFFERschen Sternzellen und den mit diesen verwandten histiocytären Makrophagen bei der Degeneration und Atrophie vor, trotzdem die beiden genannten Zellarten mannigfaltigen Schädigungen gegenüber sehr resistent sind. Diese Tatsachen stimmen im wesentlichen mit den Angaben von SCHLECHT und STECKELMACHER überein.

Besonders deutlich ist das Verhalten der Karminkörnelung in den hypertrophischen Sternzellen, deren gesamte Protoplasmamasse häufig ganz dicht mit den roten Granula angefüllt sein kann.

4) Die vitale Karminfärbung ist somit eine der besten Methoden zum Nachweis der histiocytären Makrophagen in der normalen und pathologisch veränderten Leber. Die Makrophagen stammen in diesem Organe sowohl aus den KUPFFERschen Sternzellen, als auch von den präexistierenden Klasmatocyten im Interstitium ab. Eine Beteiligung der Histiocyten aus der Blutbahn scheint mir auch zweifellos. Alle diese Makrophagen gehören zu einer Zellart, vermögen hauptsächlich durch Verschmelzung der einzelnen Elemente die histiocytären Riesenzellen zu bilden, welche gleichfalls die granuläre Karmineinlagerung aufweisen.

Bei der Degeneration und Nekrose zeigt diese Makrophagenart auch die qualitativen und quantitativen Veränderungen durch die vitale Karminfärbung, welche ich für Leberzellen beschrieben habe.

GOLDMANN beobachtete die Ansammlung der Pyrrholzellen, welche mit meinen histiocytären Makrophagen identisch sind, im Lebergewebe und bei verschiedenen pathologischen Zuständen (besonders bei Ikterogenvergiftung, Tuberkulose). Er nahm dabei an, daß die Zellen dem peritonealen Gewebe, vor allem dem Netz entstammen, und daß sie durch die Gewebsspalten hindurch in die Leber einwandern; eine autochthone Bildung der Pyrrholzellen innerhalb der Leber negierte er. Ich kann nicht bezweifeln, daß die Histiocyten im serösen Gewebe produziert werden und daß sie unter Umständen, wenn die Krankheitsherde sich in der Nähe der serösen Gewebe befinden, durch ihre Fähigkeit zu wandern oder zum Teil auch in der Richtung der Lymphströmung in die Herde

hineinkriechen können. Diese Erscheinung muß jedoch nur in beschränktem Maß vor sich gehen, da auch die autotochthone Makrophagenbildung der Leber unzweifelhaft ist.

5) Die Gallengangsepithelien zeigen weder im normalen, noch unter pathologischen Zuständen eine Karmingranulierung. Die neugebildeten ungekörnten Gallengangsepithelien lassen sich somit leicht durch die Anwendung der Vitalfärbung von den Leberzellen und von den histiocytären Riesenzellen unterscheiden, falls die beiden Zellarten der erkrankten Leber in ihren Strukturformen den neugebildeten Gallengangsepithelien ähnlich sehen.

Die Zellen, welche im normalen Zustand keine Affinität dem Karmin gegenüber zeigen, bekommen erst bei ihrem Zugrundegehen die diffuse Rotfärbung des Kerns und Protoplasmas.

6) Die ausgezeichnete Anwendbarkeit der vitalen Karminfärbung liegt, von der der eben erwähnten Zelldifferenzierungsmethode abgesehen, beim Studium der Leberpathologie darin, daß die Methode durch die charakteristischen Aenderungen der Färbbarkeit die degenerierten Gewebszellen, insbesondere die leichten Zellschädigungen, welche oft durch Anwendung der gewöhnlichen Untersuchungsmethode kaum nachweisbar sind, deutlich zutage treten läßt.

Man kann somit bei der Untersuchung verschiedener Vergiftungen leichte Zellbeschädigungen der Leber erkennen; so z. B. untersuchten bei verschiedenen pathologischen Zuständen Pari, Schlecht und Steckelmacher und ich selbst mit Hilfe der vitalen Karminfärbung die Degeneration der Leberzellen durch die Vergiftung mit Jod und Kupfersulfat (siehe meine frühere Arbeit). Bei der Schistosomum- und Staphylokokkeninfektion treten die geschädigten Leberzellen durch ihre charakteristische Rotfärbung deutlich hervor, welche mittels der gewöhnlichen histiologischen Technik nur sehr schwer darstellbar sind.

IX. Muskelgewebe.

I. Spezieller Teil.

a) Degeneration und Regeneration nach Exzision und Kauterisation des Muskelgewebes.

Untersuchungsmaterial.

Kleine Muskelstückchen wurden dem Musculus gastrocnemius entnommen. Zum Zwecke der Blutstillung wurde die Wundfläche durch Glühhitze kauterisiert. Die Operation ist in allen Fällen gut verlaufen, und es sind niemals Eiterungen aufgetreten.

Kaninchen No. 100.

1.—5. Tag: Täglich 6 ccm Karmin in die Ohrvene injiziert.

6. Tag: Operation.
7. Tag: Getötet (24 Stunden nach der Operation).

Kaninchen No. 101.

1.—4. Tag: Täglich 6 ccm Karmin.
5. Tag: Operation und nochmals Injektion von 6 ccm Karmin.
6. Tag: Injektion von 6 ccm Karmin in die Vene.
7. Tag: Getötet (48 Stunden nach der Operation).

Kaninchen No. 102.

1.—2. Tag: Täglich 6 ccm Karmin in die Venen.
3. Tag: Operation. 6 ccm Karmin in die Vene.
4.—6. Tag: Täglich 5 ccm Karmin in die Vene.
7. Tag: Getötet (4 Tage nach der Operation).

Kaninchen No. 103.

1. Tag: Operation und 6 ccm Karmin in die Vene.
2.—5. Tag: Täglich 6 ccm Karmin.
6. Tag: Getötet (6 Tage nach der Operation).

Kaninchen No. 104.

1. Tag: Operation.
4.—9. Tag: Täglich 6 ccm Karmin in die Venen.
10. Tag: Getötet (10 Tage nach der Operation).

Kaninchen No. 105.

1. Tag: Operation.
11.—16. Tag: Täglich 6 ccm Karmin.
16. Tag: Getötet (17. Tag nach der Operation).

Die ersten Veränderungen, welche sich nach der Operation in der Umgebung der durch Hitzeeinwirkung zugrunde gegangenen Bezirke fanden, bestehen in entzündlichem Oedem des Bindegewebes zwischen den abgestorbenen Muskelfasern und aus einer zahlreichen Ansammlung von polymorphkernigen Leukocyten, welche aus der Blutbahn emigriert sind.

Nach 24 Stunden erscheinen die Fibroblasten des betreffenden Herdes schärfer konturiert, sie sind von rundlicher Form, mit teilweise eingezogenen Fortsätzen. In ihrem Protoplasma sind manchmal spärliche Karminkörnchen zu sehen, viele zeigen auch die diffuse Rotfärbung des ganzen Zelleibes.

Die kontraktile Substanz der Muskelfasern verfällt der Koagulationsnekrose, sie wird meist homogen, opak und die Querstreifung geht verloren und ist vielfach in kürzere oder längere Zylinder zerrissen. Diese nekrotischen Muskelmassen, welche besonders in der Peripherie der Herde liegen, wo sie der Farbstofflösung zugänglich sind, färben sich hellrot. Manchmal findet man Vakuolenbildung der kontraktilen Substanz, wobei sich die Sarkolemmkerne zum Teil durch Karmin färben. Die histiocytären Makrophagen gelangen auch in die Demarkationszone, und an ihrem abgerundeten retikulären Protoplasma läßt sich leicht nachweisen, daß die Zellen auf den Entzündungsreiz stark reagieren. Die Blutgefäße zwischen den Muskelfasern sind stark gefüllt und man beobachtet häufig Hämorrhagien.

48 Stunden nach der Exzision kann man in den zur Untersuchung gewonnenen Stückchen bereits eine beginnende Wucherung von seiten der

seßhaften Elemente des umgebenden Bindegewebes deutlich konstatieren. Man sieht nämlich schon einzelne karyokinetische Teilungsfiguren in den Fibroblasten und histiocytären Wanderzellen. Die Kapillarendothelien werden größer, plasmareicher, von ihnen verlaufen zahlreiche Ausläufer in der Richtung nach den nekrotischen Herden. Die polymorphkernigen Leukocyten zerfallen jetzt in bedeutender Anzahl zu formlosen Schollen, welche durch Karmin teilweise blaß gefärbt sind. Dagegen sammeln sich die histiocytären Makrophagen immer mehr in der Umgebung der Herde an.

Die homogene Massen der abgestorbenen kontraktilen Muskelfasern werden durch Zerbröckelung kleiner. Die histiocytären Makrophagen mit spongiösem, vakuolisiertem Protoplasma treten durch die Lücke des Sarkolemms hindurch. In den Muskelfasern, welche in der Umgebung der nekrotischen Herde zurückgeblieben sind, sieht man eine Wucherung der rundlichen oder ovalen Sarkolemmkerne.

Nach 3—4 Tagen gehen diese Proliferationsprozesse der seßhaften Zellen und der Gefäßendothelien immer energischer vor sich. Die neugebildeten Gefäßsprossen dringen in Begleitung der Fibroblasten tief in die nekrotischen Gewebsmassen ein, und die Makrophagen kriechen nach und nach in die Demarkationszone hinein. Oft entstehen die Riesenzellen mit mehreren Kernen durch Verschmelzung der einzelnen einkernigen Histiocyten. Die Organisationsvorgänge gehen im Großen und Ganzen ähnlich vor sich, wie ich sie bei der entzündlichen Neubildung des Bindegewebes beobachten konnte.

Weiterhin können wir aber in diesem Stadium in den Sarkolemmschläuchen lange bandförmige neue Muskelfasern sehen, welche durch Verschmelzung und Weiterwachsen der einzelnen Muskelbildungszellen (Sarkoblasten) zustande kommen. Die neuen Muskelfasern werden jedoch zum größten Teil nach der Kauterisation durch Knospung wiederhergestellt, wie dies schon Volkmann bei seiner Untersuchung über Muskelregeneration nach Kauterisation beschrieb: „Das Wesentliche ist eine Wucherung von Muskelkernen und vom Protoplasma um dieselben an der Grenze der Nekrose in der erhaltenen kontraktilen Substanz. Es bilden sich da Muskelzellen, die meist klein und sehr dicht gedrängt, immer im vollständig erhaltenen Sarkolemm entstehen und zuweilen einen Muskelzellschlauch bilden. Durch diese Zellen wird der erhaltene lebensfähige Teil der Faser von dem nekrotischen getrennt, und die Sarkolemmschläuche pflegen erst zu zerreißen, wenn schon in der ganzen Tiefe der Wunde zwischen der nekrotischen Schicht und der erhaltenen Muskulatur sich ein Wall von Granulationsgewebe gebildet hat, der zum größten Teil aus muskulären Zellen besteht.“ Nach der Untersuchung mit Vitalfärbung sind die Muskelzellen, welche bisher als Abkömmlinge von Sarkoplasma und Muskelkernen betrachtet wurden, in der Mehrzahl keine echten Muskelzellen, sondern sie sind mit den Histiocyten identisch (siehe später im allgemeinen Teil).

Jedenfalls ist es sicher, daß die jungen Muskelfasern nach und nach von allen Seiten innerhalb der Demarkationszone in das junge Granulationsgewebe hineinwachsen.

In den Präparaten von 10 Tagen ist die Substitution des Bindegewebes schon bedeutend fortgeschritten. Die Bindegewebszellen zeigen schon den typischen karminarmen faserigen Zustand und sie rücken mit der Zeit unter steter Fibrillenbildung allmählich zentralwärts. Die histiocytären Makrophagen verschwinden nach und nach in dem vernarbenden Gewebe und werden zum Teil ruhiggestellt, trotzdem der zentrale Teil der nekrotischen Herde noch immer reich an Makrophagen und jungen Fibroblasten ist. Die neugebildeten Muskelfasern werden dicker, zeigen deutliche Längs- und Querstreifung und ziehen durch die substituierten Herde hindurch.

In 17 Tagen werden die Muskeldefekte durch faseriges Bindegewebe ersetzt. Die neuen dicken Muskelfasern wachsen von dem Grunde der Wunde aus schräg in die Narbe ein. Die Muskularisation erreicht jedoch niemals einen hohen Grad, und die Herde werden von den Makrophagen und Gewebszerfallsmassen gereinigt.

b) Degeneration und Regeneration des Muskelgewebes nach der Injektion von Terpentinöl.

Untersuchungsmaterial.

Als Untersuchungsmaterial wurde die Unterschenkelmuskulatur von Kaninchen verwandt, in die zuvor 0,25 ccm Terpentinöl injiziert worden war.

Kaninchen No. 106.

1.—4. Tag: Täglich 6 ccm Karmin in die Venen.

5. Tag: Terpentinölinjektion und dann 6 ccm Karmin intravenös.

6. Tag: Getötet (24 Stunden nach der Injektion).

Kaninchen No. 107.

1.—3. Tag: Täglich 6 ccm Karminlösung in die Venen.

4. Tag: Terpentinölinjektion und 6 ccm intravenöse Farbstofflösung.

5. Tag: 6 ccm Karmin.

6. Tag: Getötet (2 Tage nach der Terpentinölinjektion).

Kaninchen No. 108.

1. und 2. Tag: Täglich 6 ccm Karminlösung intravenös.

3. Tag: Terpentinöl- und Karmininjektion wie bei den vorigen Fällen.

4.—5. Tag: Täglich 6 ccm Karmin.

6. Tag: Getötet (3 Tage nach der Injektion).

Kaninchen No. 109.

1. Tag: 6 ccm Karmin intravenös.

2. Tag: Terpentinölinjektion und intravenöse Einverleibung von 6 ccm Karmin.

3.—5. Tag: Täglich 6 ccm Karmin in die Venen.

6. Tag: Getötet (4 Tage nach der Injektion).

Kaninchen No. 110.

1. Tag: Terpentinölinjektion und 6 ccm Karmin intravenös.

2.—5. Tag: Täglich 6 ccm Karmin in die Venen.

6. Tag: Getötet (5 Tage nach der Injektion).

Kaninchen No. 111.

1. Tag: Terpentinölinjektion.

4.—9. Tag: Täglich 6 ccm Karmin in die Venen.
10. Tag: Getötet (9 Tage nach der Injektion).

Kaninchen No. 112.

1. Tag: Terpentinölinjektion.
8.—11. Tag: Täglich 6 ccm Karmin in die Venen.
16. Tag: Getötet (15 Tage nach der Injektion).

Die Injektion von Terpentinöl erzeugt im Muskelgewebe eine ausgeprägte Nekrose und eine sich daran schließende eitrige Entzündung.

Ich war jedoch durch diese Methode weniger befriedigt, da die reaktive Bindegewebswucherung so stark ist, daß die Neubildungsvorgänge dadurch sehr beeinflußt werden.

Die Injektion ruft von der Injektionsstelle in der Faserrichtung nach mehreren Seiten hin ausstrahlende nekrotische Herde hervor und man erhält somit leicht den Eindruck, daß das Terpentinöl in die lockeren bindegewebigen Septen tiefer vorgedrungen sei und die umgebenden Fasern abgetötet habe. Nach der vitalen Karmineinverleibung färbt sich die Grenzzone zwischen der Nekrose und dem gesunden Gewebe intensiv rot.

In 24 Stunden wird die kontraktile Muskelsubstanz in den nekrotisierten Herden homogen. Dann sieht man stellenweise den scholligen Zerfall der Muskelsubstanz ohne totalen Verlust der Kerne und des Sarkolemms, was an die wachsartige Degeneration der Typhusmuskulatur erinnert. Diese Fragmente der Muskelsubstanz quellen auf und verdicken sich, wobei sie sich bald in kleinere körnige oder homogene Massen umwandeln. Einige Muskelfasern sind von zahlreichen hellen Vakuolen durchsetzt, die durch Karmin ungefärbt bleiben.

Die histiocytären Makrophagen dringen durch das Sarkolemm in die abgestorbenen Muskelfasern ein und üben auf die Zerfallstrümmer der Muskelsubstanz ihre Phagocytose aus.

Nicht nur die Muskelsubstanz im weiteren Umkreise, sondern auch Bindegewebszellen und Klasmatocyten usw. im Perimysium werden durch die Durchtränkung von Terpentinöl abgetötet. Nach 24 Stunden sind die nekrotisierten Herde von einer dicken, durch Karmin hellrot gefärbten Fibrinschicht umhüllt, in deren äußerster Schicht zahllose abgestorbene Leukocyten oder Makrophagen liegen; die toten Zellen verwandeln sich in homogene, diffus rot gefärbte Schollen, um die sich noch durch Hämalaun gefärbte oder schon durch Karmin tingierte Kernreste zeigen. Oedem und Hyperämie im umgebenden Gewebe ist viel stärker als bei der aseptischen Muskelexzision, und der Prozeß wird von unvergleichlich stärkerer Emigration von Leukocyten begleitet.

Die Leukocyten und Histiocyten bewegen sich in der Richtung auf den Herd hin und man findet viele degenerierte Wanderzellen zwischen den eingeschmolzenen Gewebsmassen in der Demarkationszone. Alle diese abgestorbenen Massen liegen in den Präparaten von 3—4 Tagen in großer Unordnung durcheinander und bilden schließlich den Abszeß.

In dem Gewebe, das die nekrotischen Massen oder die Eiteransammlungen umgibt, findet man sehr intensiv und viel rascher als bei der aseptischen Exzision verlaufende reaktive entzündliche Erscheinungen.

Schon im Verlaufe von 3—4 Tagen werden zahlreiche Fibroblasten neugebildet, die gequollenen Endothelien der Kapillaren wuchern stark und bilden überall junge Sprossen. Die Fibroblasten bilden kollagene Fasern, welche meistens der Oberfläche des Eiterherdes parallel ziehen, so daß die Abszeßwand im Durchschnitt konzentrisch geschichtet erscheint. In Präparaten von 5 Tagen entsteht eine dicke Schicht von rasch vernarbendem Granulationsgewebe, welches den Eiter allseitig abkapselt, in ihm finden sich zahlreiche karminbeladene Histiocyten und Riesenzellen.

Die Muskelneubildung, welche von den erhaltenen Muskelzellen oder Muskelfasern in das Granulationsgewebe ausgeht, ist zwar qualitativ die gleiche, wie bei der Exzision, aber quantitativ bleibt sie hinter jener zurück. Durch energische Bindegewebsentwicklung werden die jungen Muskelfasern wahrscheinlich komprimiert, verlaufen jedoch noch geschlängelt in verschiedenen Richtungen in dem festen Narbengewebe. Dies besteht in der äußeren Zone zum größten Teil aus einer harten Schwiele, während in der Mitte der Nekrose noch Detritusmassen der zerfallenen Gewebszellen enthalten sind. Alle diese Vorgänge waren besonders deutlich an dem 9 resp. 15 Tage alten Präparate zu beobachten.

2. Allgemeiner Teil.

Wieweit die vitale Karminfärbung zur Untersuchung der Muskelpathologie eine spezielle Anwendung finden kann, möchte ich hier nach den Untersuchungsresultaten des obenerwähnten Materials kurz zusammenfassend angeben.

a) Vitale Speicherung bei der Muskeldegeneration.

Die Muskelfasern zeigen im gesunden Zustand nie eine Karminkörnelung, trotzdem bekanntlich in den fixierten Präparaten durch Anwendung spezifischer Färbungen, z. B. der ALTMANNschen Färbung, feine „interstitielle Körnchen“ zwischen den primitiven Muskelfibrillen aufgefunden worden sind. Bei der Atrophie, welche oft von einer Vermehrung der Sarkolemmkerne begleitet wird, bleiben sie durch Karmin auch vollständig ungefärbt. Gequollene Muskelfasern, deren Querschnitt größer und rundlicher ist, nehmen auch keine abnorme Karminfärbung an.

Eine manchmal in den Entzündungsherden vorkommende Form der Degeneration war die Vakuolenbildung innerhalb der Muskelfasern. Die Vakuolen treten oft zahlreich in einer Muskelfaser auf, sind von verschiedener Größe und manchmal durch feine Kanälchen miteinander verbunden. Der Inhalt der Vakuolen bleibt immer von der Karminfärbung verschont, abgesehen davon, daß in seltenen Fällen die rot gekörnten Histiocyten durch irgendeine Lücke des Sarkolemms in die Vakuolen hineinkriechen.

Viel eigentümlicher ist das Verhalten der Muskelfasern bei der wachsartigen oder dieser verwandten Degeneration bei der vitalen Färbungsmethode. In den typischen Fällen sind die homogenen Zerfallsmassen der kontraktilen Substanz von wechselnder Größe im scheinbar wohlerhaltenen

Sarkolemmschlauch enthalten. Die Kontinuitätstrennung des Sarkoplasmas geschieht auch in kurzen regelmäßigen Abständen und die so entstandenen „Diskus“ der Muskelsubstanz liegen eng beisammen, oder aber die Muskelstanz verwandelt sich streckenweise in homogene, opake Massen um. Alle zerfallenen Massen verlieren früher oder später ihre eigentümliche Streifung, quellen auf und zerfallen schließlich zu kleineren Bröckelchen. Diese Bruchstücke der Muskelsubstanz, in welche die karminhaltige Gewebsflüssigkeit einzudringen vermag, färben sich blaßrosa, wobei die Kerne des Sarkoplasma mitgefärbt werden.

Die weiteren Stadien dieses Vorganges, der hyalinen und wachsartigen Degeneration, sind zunächst eine grobe Zerbröckelung und schließlich auch feiner, körniger Zerfall. Andererseits kann eine hochgradige Vakuolenbildung die Ursache für das Zugrundegehen der kontraktilen Substanz sein. Jedenfalls ist es sicher, daß die zerfallenen Muskelmassen einerseits durch Zerbröckelung und andererseits durch allmähliche Auflösung im Gewebssaft kleiner und rundlicher werden. Nach den bisherigen Untersuchungen vieler Autoren löst sich der größte Teil der Sarkolemmkerne von der inneren Fläche des Sarkolemms ab, und verwandelt sich in freie Zellen, die als Makrophagen weiter fungieren, um die Reste der zerfallenen Muskelmassen zu fressen. Die übrigen Sarkolemmkerne bleiben immer an der inneren Fläche des Sarkolemms, wachsen weiter und bilden durch Verschmelzung die neuen Muskelfasern. Dieser Sarkolemmschlauch, welcher kurzweg „Waldeyers Muskelzellschlauch“ genannt wird, enthält deswegen eine Menge von körnigen Zerfallsmassen, ebenso auch Muskelkerne mit dem zurückgebliebenen Sarkoplasma. Da die letzteren als freie selbständige Zellen durch Wachstum und Verschmelzung miteinander neue Muskelfasern zu bilden vermögen, sind sie als „Muskelzellen“ (Muskelbildungszellen, Sarkoblasten) bezeichnet worden.

Die vitale Färbung ist eine ausgezeichnete Methode zur Differenzierung der sogenannten „Sarkoblasten“, da die letzteren in die echten Sarkoblasten und histiocytären Makrophagen zerfallen. Wenn wir genauer die Waldeyerschen Muskelzellschläuche untersuchen, so finden wir zweierlei Zellarten. Eine lebhaft granulierte Zelle entspricht in jeder morphologischen Richtung den histiocytären Makrophagen. Sie enthalten meistens einen rundlichen Kern, basophiles Protoplasma, zeigen ziemlich scharfe Umrisse und sind oft von vielen Vakuolen durchsetzt, bis sie schließlich eine eigentümliche Wabenstruktur annehmen. Sie sammeln sich durch die Lücken des Sarkolemms hindurchtretend um die Zerfallsmassen der Muskelsubstanz an, wo sie in rundlicher, ovaler oder unregelmäßiger Form liegen und mit den verschieden geformten Pseudopodien kleine Bröckel der Zerfallsmassen in ihren Zellkörper eingeschlossen haben. Falls diese Zellen dicht an einer Seite der groben Zerfallsmassen liegen, kommt dadurch das Bild der „lakunären Usur“ zustande, so daß die Zerfallsmasse, je nach der Form der Makrophagen, zum Teil exkaviert wird, wie das bei der Resorption der toten Knochenmasse durch die Osteoklasten der Fall ist.

Oft verschmelzen diese mononukleären Makrophagen in dichten Scharen miteinander und es entsteht demgemäß eine größere Zelle mit mehreren Kernen, welche gleichfalls die Karmingranulierung zeigt. Sie

sind mit den Riesenzellen identisch, welche ich bei der Entzündung des Bindegewebes beobachtet habe.

Nach den bisherigen Untersuchungen sind diese Makrophagen junge Sarkoblasten, welche aus den Sarkoplasmaresten entstehen und auf die zerfallenen Muskelmassen eine Phagocytose ausüben. Da diese Zellen mehr oder weniger zahlreiche Vakuolen enthalten, glaubten viele Autoren, daß die Mehrzahl der Muskelbildungszellen durch Phagocytose zugrunde gehen.

Woraus sind die histiocytären Makrophagen entstanden? Zweifellos sind sie durch ihre amöboide Bewegung aus dem umgebenden Bindegewebe, wo sie zahlreich produziert werden, durch Lücken der Sarkolemmschläuche eingedrungen. In den 2—3 Tage alten Präparaten trifft man manchmal im frischen Waldeyerschen Muskelzellschlauch neben den Makrophagen polynukleäre Leukocyten, welche letztere zum Teil der Degeneration anheimgefallen sind. Wenn die zahlreichen polynukleären Leukocyten einen Muskelzellschlauch verstopfen, wie das oft bei der eitrigen Entzündung nach Terpentinölinjektion vorkommt, so handelt es sich dabei um den Leukocytenschlauch der alten Autoren. Das scheinbar unversehrte Sarkolemm muß also schon mehr oder weniger beschädigt sein.

Den ganzen Vorgang bei der Resorption von zerfallenen Muskelmassen kann man somit ohne weiteres mit der Fremdkörperheilung vergleichen, obwohl die Muskelzerfallsprodukte augenscheinlich wegen ihrer Brüchigkeit leichter, als die Schwammstückchen angegriffen werden. Innerhalb des Waldeyerschen Muskelzellschlauchs wachsen die histiocytären Makrophagen auf Kosten der zerfallenen Muskelmassen und vermehren sich durch Mitose, deswegen sieht man hier und da verschiedene Stadien der Mitosen in einem Waldeyerschen Muskelzellschlauch, wobei die Zellen die eigentümliche Karmingranulierung nicht verlieren. Eine mehr oder weniger ausgesprochene wabige Struktur ihres Protoplasmas ist eine Reizerscheinung dieser Zellen, ein Zeichen der sekretorischen Funktion, die nicht sofort als Degeneration betrachtet werden darf. Die Riesenzellen gehen auch aus den histiocytären Makrophagen hervor, auch sie wurden bis jetzt als mehrkernige Muskelzellen betrachtet.

Die zweite Zellart in den Waldeyerschen Muskelzellschläuchen sind echte Sarkoblasten, welche in ihr Zellprotoplasma keine Karminkörnchen aufnehmen. Beim Zerfall der kontraktilen Muskelsubstanz sammelt sich das Sarkoplasma um den Sarkolemmkernen herum an, die zumeist auf der inneren Fläche der Sarkolemmscheide sitzen bleiben; hierbei werden Muskelkerne anscheinend kürzer und rundlicher. Die Umrisse des Zelleibs dieser echten Sarkoblasten sind im Anfang gewöhnlich undeutlich, ihr Protoplasma, die Reste des Sarkoplasmas, sieht homogen oder ganz feinkörnig aus, ohne jedoch Karmingranulierung aufzuweisen. Wenn sich mehrere Sarkolemmkerne nebeneinander lagern, so entsteht eine Art von syncytialen Zellen, welche nirgends eine Karmineinlagerung zeigen.

Ich habe noch nicht sicher festgestellt, ob sich diese Zellen mit scharfer Kontur als freie Zellen vom Lumen der Muskelscheide loslösen, um dort Phagocytose auszuüben. Die Sarkoblasten scheinen eine schon differenzierte Zellart zu sein, welche neue Muskelfasern zu erzeugen

imstande ist, diese sind jedoch keine Phagocyten. PIELSTRICKER, der die Veränderungen des Muskels nach Quetschung untersuchte, teilte die Muskelkerne nach Gestalt und Tingierbarkeit in zwei Arten ein: in Fibrillenkerne und Sarkolemmkerne. Er nahm dabei an, daß jede Muskelfaser ein zusammengesetztes Organ mit sehr komplizierten physiologischen Funktionen ist und ferner, daß in den verschiedenen Kernen der Muskelfasern der Ausdruck verschiedener Funktionen und ihre Zugehörigkeit zu verschiedenen Komponenten des zusammengesetzten Organismus zu suchen sei. Seine Vermutung scheint mir nicht berechtigt. Er konnte nicht feststellen, daß diese zwei Kernarten bei der Muskelregeneration eine verschiedene Rolle spielen.

Die Strukturunterschiede der Kerne der Makrophagen und der Muskelzellen sind ohne Zweifel das Merkmal einer Zelldifferenzierung. Trotzdem nach LÖWENTHAL die Gestalt und Tingierbarkeit der Muskelkerne unter normalen und pathologischen Zuständen große Abweichung zeigen, unterscheiden sich die größeren heller gefärbten Kerne der Muskelzellen mit ihrem feineren Chromatinnetz, bei meinen Versuchen von denjenigen der Makrophagen.

Die WALDEYERschen Muskelzellschläuche enthalten demgemäß in ihrer Sarkolemmscheide Zerfallsmassen der kontraktilen Substanz, echte Sarkoblasten, welche hauptsächlich an der inneren Fläche vereinzelt oder in Form syncytialer Zellen mit mehreren Kernen sitzen. Außer diesen Formelementen, welche eigentlich zu den Muskelfasern gehören, kommen polynukleäre Leukocyten und histiocytäre Makrophagen vor, in geringer Anzahl finden sich auch Lymphocyten.

b) Vitale Speicherung bei der Muskelregeneration.

Die Muskelregeneration geschieht bekanntlich im wesentlichen entweder durch Verschmelzung oder Wachstum einzelner Sarkoblasten, wie wir es bei der embryonalen Muskelregeneration beobachten, oder durch Verlängerung und Wachstum der alten erhaltenen Faserstümpfe, und zwar durch Knospung.

Bei meinen Versuchen konnte ich häufiger die letztgenannte Regenerationsform konstatieren.

Die Muskelregeneration nach dem embryonalen Typus.

Die echten Sarkoblasten wachsen weiter an der inneren Fläche des Sarkoplasma entlang unter steter Vermehrung der Kerne. Die Kerne sind oft in der Richtung der Längsachse der neuen Fasern kettenartig oder stellenweise dicht in Häufchen angeordnet. Das homogene oder feingranulierte, jedoch nicht karmingranulierte Protoplasma dieser langen Sarkoblasten zeigt zuerst eine feine Längsstreifung, bis seine Länge und Breite etwa um das Fünffache zugenommen hat (Fig. 23. Mz.). Die Querstreifung jedoch tritt noch später auf, erst dann, wenn die Zelle etwa 8mal so lang wie breit ist.

Diese neuen bandförmigen Muskelzellen oder, besser gesagt, Muskelfasern, sind bald breiter und bald schmäler, jedoch im allgemeinen immer

scharf konturiert (Fig. 23. Mf.). Wo die zerfallenen Muskelmassen die Muskelscheide pfropfartig anfüllt, werden die neuen Fasern so schmal, als ob sie in diesen Stellen abgetrennt worden sind. Im Querschnittspräparate sieht man in den engen, spaltenförmigen Lücken zwischen der zerfallenen Muskelsubstanz und dem Sarkoplasma abgeplattete oder halbmondförmige Querschnitte der neugebildeten Fasern. Weil sie so schmal werden, vermögen sie die engen Lücken zu durchdringen. Besonders seit der Untersuchung von VOLKMANN wurde im allgemeinen angenommen, daß die an der inneren Fläche des Sarkolemms gelegenen Sarkoblasten immer rasch in die Längsrichtung wachsen, während die Sarkoblasten, welche im Innern der Sarkolemmscheide liegen, frei geworden sind und lange Zeit in dem jungen, rundlichen Zustand verharren. Eine Erklärung wurde hierfür nie gefunden. Durch die Vitalfärbung läßt sich feststellen, daß diese freien Zellen im Muskelzellschlauch hauptsächlich Histiocyten oder histiocytäre Makrophagen sind. Es ist kein Wunder, daß die Histiocyten keine Muskelzellen, eine ganz andere, differente Zellart erzeugen.

Außer durch Wachstum der einzelnen Muskelzellen werden auch durch ihre Verschmelzung größere Muskelzellverbände gebildet. Je nachdem nun die Muskelzellen in verschiedenen Richtungen durcheinanderwachsen oder miteinander verschmelzen, entstehen die mannigfachsten Zellverbände. Wachsen z. B. lange Muskelzellen in der Längsrichtung hintereinander aus, so entsteht ein Spindelzellenverband. Dieser Ansicht sind auch NAUWERCK, GUSSENBAUER, WEBER u. a. NEUMANN hingegen führt die Genese des Spindelzellenverbandes auf Knospung zurück.

Wenn dagegen die neugebildeten Muskelzellen winklig miteinander verwachsen oder verschmelzen, so entstehen verästelte oder verzweigte Muskelverbände.

In späteren Stadien gehen die Makrophagen durch Ernährungsstörungen zugrunde oder sie wandern aus dem Muskelzellschlauch aus, da die zerfallenen Muskelmassen immer mehr verloren gehen. Die alten Muskelzellschläuche enthalten deswegen viele lange Muskelzellen, dagegen nur spärliche Makrophagen und Reste der Zerfallsmassen. Wenn diese neuen Muskelfasern in einem Zellschlauch nebeneinander verlaufen, verschmelzen sie hier und da an den breitesten Stellen miteinander. In den zurückgebliebenen Spalträumen zwischen den verschmolzenen Muskelfasern sieht man neben einigen Makrophagen auch alte Zerfallsmassen von kontraktiler Substanz.

Das Sarkolemm der alten Muskelfasern ist sehr widerstandsfähig und bleibt erhalten, trotzdem die Muskelzellen schon zu den langen Bändern ausgewachsen sind. Das Sarkolemm verschwindet erst im Verlaufe des ganzen Sarkolemmschlauchs, wenn die neuen Zellen schon mehrere Millimeter Länge erreicht haben. Nach den Untersuchungen von SCHMINCKE erfolgt die Bildung des neuen Sarkolemms bei niederen Tieren (Unke, Kröte) durch Bindegewebszellen, die sich den Knospen parallel zur Längsachse anlegen und Fibrillen ausscheiden, während sie bei den höheren Tieren nicht festgestellt werden konnte.

Es ist jedoch sicher, daß die Muskelscheide wenigstens den neuen Muskelfasern als Wegführer dient, da sie an der inneren Fläche der

Scheide in der Längsrichtung wachsen und von einem Schlauch umschlossen werden.

Die Anzahl der neugebildeten bandförmigen Muskelfasern innerhalb eines Muskelzellschlauchs ist verschieden. Manchmal sind es nur 1—3 oder in seltenen Fällen auch mehr. Diese neuen, langen Muskelfasern sind ziemlich gut gestreckt, ihr Protoplasma enthält nie Karminkörnchen, färbt sich aber durch Hämalaun dunkler, während es durch Eosin schwächer als die alte Muskelsubstanz gefärbt wird; ihre Querstreifung ist sehr zart, hingegen die Längsstreifung deutlich ausgeprägt. Große chromatinarme bläschenförmige Kerne sind oft kettenartig oder haufenweise in ihnen angeordnet. Wenn die neuen Muskelfasern innerhalb eines Muskelzellschlauchs miteinander verschmelzen, so sieht man manchmal an der Oberfläche eine rinnenförmige Vertiefung an den Stellen, wo Makrophagen noch zurückgeblieben sind (Fig. 24).

Die Knospung.

Dieser zweite Regenerationsmodus kommt dadurch zustande, daß das Sarkoplasma an dem erhaltenen Ende der Muskelfaser zuerst kolbenartig anschwillt und daß dieser Faserstumpf nach und nach in der Längsrichtung auswächst. Die neue Knospe ist im Anfang ganz homogen oder äußerst fein gekörnt und bleibt immer frei von der Karmingranulierung; mit dem weiteren Wachstum wird die Quer- und Längsstreifung deutlicher. Dieser Vorgang entspricht also Volkmanns „terminaler Knospung“, wonach die neue Faser von einem Ende des unbeschädigt gebliebenen Faserstumpfes erzeugt wird. Schließlich können sich auch beide Regenerationsvorgänge miteinander kombinieren. Falls ein Teil einer Muskelfaser schollig zerfällt, während andere Teile noch nicht geschädigt sind, so geht der Neubildungsvorgang in dem schollig zerfallenen Teil in der gleichen Weise vor sich, wie ich es für die Waldeyerschen Muskelzellschläuche beschrieben habe. Die zerklüfteten Zerfallsmassen werden immer kleiner, indes die Makrophagen in die Muskelscheide hineinkriechen. Die Muskelzellen wachsen weiter, so daß sie schließlich mit einem Ende die erhaltene kontraktile Muskelsubstanz erreichen. Die neuen Muskelfasern vergrößern sich somit durch Wachstum und Verschmelzung einzelner Muskelzellen einerseits und durch Verbindung mit dem alten Faserstumpfe andererseits.

Die phagocytäre Rolle der Makrophagen wurde auch hierbei durch die Anwendung der Vitalfärbung bestätigt.

Ueber die Regeneration der Muskelfasern bestanden früher zwei entgegengesetzte Theorien. Weber, Kraske u. a. meinen, daß die neuen Muskelfasern nach dem embryonalen Typus durch Herauswachsen und Verschmelzung einzelner Sarkoblasten entstehen. Neumann und Nauwerck sind der Ansicht, daß das Muskelgewebe durch die Knospung der alten erhaltenen Muskelfaserstümpfe repariert wird.

Seit den Untersuchungen von Barfurth, Kirby, Volkmann wird im allgemeinen angenommen, daß die Muskelfasern durch beide Methoden wiederhergestellt werden, da die Muskelknospen und die Muskelzellen Abkömmlinge vom Sarkoplasma und Sarkolemmkern der vorhandenen

Muskelfaser sind. Da die Zerstörung der Muskelfasern nicht immer die gleiche ist, so geht die Regeneration bald vorwiegend nach der einen oder nach der anderen Methode vor sich. SCHMINCKE nahm auf diese Besonderheiten der Regeneration auch bei den verschiedenen Tierspecies Rücksicht.

Auch die Untersuchung mittels Vitalfärbung ergibt, daß die Regeneration der Muskelfasern nach beiden Methoden vor sich geht. Ein Gegensatz zwischen meinen Untersuchungen und den bisherigen besteht darin, daß die echten Muskelzellen keine Cytophagie ausüben. Die einkernigen und mehrkernigen histiocytären Makrophagen wurden von den Autoren als muskuläre Elemente betrachtet.

Ich möchte hier an die alten Untersuchungen von ZENKER und WALDEYER erinnern, die schon eine Umwandlung von bindegewebigen Zellen in muskuläre Zellen bezweifelten. Auch nach den neuen Ergebnissen der histologischen Forschung ist es nicht möglich, die Anschauung aufrecht zu erhalten, daß im postembryonalen Leben der höheren Tiere eine Metaplasie des Bindegewebes in Muskelzellen vorkommt. Es ist daher nicht richtig, die rundkernigen Zellen innerhalb der Muskelzellschläuche ohne weiteres als Abkömmlinge von Muskelzellen zu betrachten. Tatsächlich sind die bindegewebigen Histiocyten ein wichtiger Bestandteil des Muskelzellschlauchs, da diese Makrophagen die Reste der zerfallenen kontraktilen Substanz wegschaffen.

Zusammenfassung.

Die normalen Muskelfasern zeigen nach der Injektion von Karmin keine Karmingranulierung. Bei der Nekrose färbt sich ihr zerfallenes Sarkoplasma und die Kerne durch das Karmin blaßrot. Die atrophischen Muskelfasern zeigen keine besonderen Eigentümlichkeiten bei der Karminfärbung.

Eine weitere Anwendbarkeit findet die Vitalfärbung bei der Untersuchung der Muskelregeneration, da die Muskelzellen, im Gegensatz zu den histiocytären Makrophagen, in allen Stadien der Neubildung keine Karminkörnelung annehmen. Durch diese Eigenschaft fand ich, daß sich die Sarkoblasten innerhalb eines WALDEYERschen Muskelzellschlauches von den bindegewebigen Makrophagen gut unterscheiden lassen.

Die „phagocytierenden Sarkoblasten“ im Muskelzellschlauch gehören nicht zu den muskulären Zellen, sondern sie sind durch die Lücken des Sarkolemms eingewanderte histiocytäre Makrophagen, die dort Reste der zerfallenen Muskelmassen phagocytieren. Die Ansammlung der Makrophagen in den Muskelzellschläuchen kann man ohne weiteres mit der Fremdkörpereinheilung vergleichen.

Die echten Sarkoblasten, die Abkömmlinge von Sarkoplasma und Sarkolemmkern, haben mit den bindegewebigen Makrophagen

nichts zu tun. Ihre alleinige Aufgabe ist neue Muskelzellen zu bilden.

Auch die Muskelknospen nehmen bei der Vitalfärbung keine Karmingranulierung an.

X. Nebenniere.

GOLDMANN stellte durch Vitalfärbung mit den von ihm angewandten blauen Farbstoffen fest, daß diese in den Parenchymzellen der Nebennierenrinde nach mehrfachen Injektionen in granulärer Form abgelagert werden.

Bei Benutzung von Karmin fand ich, daß es selbst nach 5—6maliger Injektion nicht gelingt, Farbstoffeinlagerungen in den genannten Zellen zu erzeugen. Erst als ich bei einem Kaninchen, was 1500 g wog, 8 Tage lang 7 ccm Karminlösung intravenös einführte, gelang es mir, ganz feine Granula in den Parenchymzellen zu entdecken, die denen sehr ähnlich sind, die in den Epithelien des Plexus chorioideus auftreten. Sie sind sehr spärlich im Zellprotoplasma verteilt. Eine Färbung der chromaffinen Zellen des Marks findet nicht statt.

Dagegen zeichnen sich die Endothelzellen der feinen Blutgefäße, sowohl des Marks als auch der Rinde, schon früh durch eine lebhafte Karminkörnelung aus. Außerhalb der Gefäße der Marksubstanz, und zwar dicht an der Gefäßwand, findet man manchmal lebhaft vital gekörnte Zellen, die zwei oder mehrere Ausläufer zeigen und die morphologisch den Retikulumzellen des Knochenmarks, der Milz oder den adventitiellen Zellen des Bindegewebes entsprechen.

Die Untersuchung pathologisch veränderter Nebennieren mit Karminfärbung fand bisher nur durch PARI statt, der eine diffuse Rotfärbung der Parenchymzellen bei Nekrosen feststellte, die er durch Einwirken von Chloräthyl erzeugte.

1. Nekrose und eitrige Entzündung der Nebenniere.

Untersuchungsmaterial.

Kaninchen No. 113.

1.—4. Tag: Intravenöse Injektion von 6 ccm Karmin.

5. Tag: Durch die Operation wurde ein Teil der linken Nebenniere mit einer glühenden Spitze verbrannt.

Kaninchen No. 114.

Zufällig habe ich bei diesem Kaninchen nach der intravenösen Einverleibung von Staphylococcus pyogenes aureus einen kleinen eitrigen Herd in der Rindensubstanz der linken Nebenniere gefunden.

Die Karminfärbung der abgestorbenen Partien war in beiden Fällen dieselbe, sie war in der Demarkationszone intensiver, um nach dem Zentrum des Herdes abzunehmen.

Mikroskopisch erkennt man in der äußeren Zone der nekrotischen Partie eine diffuse Karminfärbung der abgestorbenen Rindenzellen, deren gequollene oder pyknotische Kerne oft gleichzeitig rot gefärbt sind (Fig. 25). Nicht nur die Rindenzellen, sondern auch die Markzellen, welche die granuläre Karmineinlagerung nicht aufweisen, färben sich diffus rot.

Bei dem Versuch No. 114 beobachtet man genau dieselbe Rotfärbung der Parenchymzellen in der Degenerationszone, wo also die Gewebszellen durch die Toxinwirkung der Bacillen zugrunde gegangen sind. Auch in den Kapillarendothelien verschwindet hier die Karminkörnelung, um einer diffusen Rotfärbung Platz zu machen. Die polynukleären Leukocyten infiltrieren das Gewebe und zerfallen zum Teil zu scholligen Massen.

Die vitale Karminfärbung ist also auch für die Nebennieren eine sehr gute Methode, um die degenerierten Zellen zu erkennen.

2. Chromvergiftung.

Untersuchungsmaterial.

Wässerige Lösung von 5-proz. Kalium bichromicum wurde folgenden mittelgroßen Kaninchen subkutan injiziert.

Kaninchen No. 115 (Körpergewicht 1300 g).

1. Tag: 1,5 ccm Kali bichrom. subkutan, dann 5 ccm Karmin in die Venen.
2. Tag: 5 ccm Karminlösung in die Vene.
3. Tag: Gestorben.

Kaninchen No. 116 (Körpergewicht 1380 g).

1. Tag: 1 ccm Kali bichrom. subkutan und 5 ccm Karmin intravenös.
2.—3. Tag: Täglich je 5 ccm Karmin in die Venen.
4. Tag: Gestorben.

Kaninchen No. 117 (Körpergewicht 2000 g).

1. Tag: 1 ccm Kali bichrom. subkutan und 5 ccm Karmin intravenös.
2.—4. Tag: Täglich 5 ccm Karmin intravenös.
5. Tag: Getötet.

Kaninchen No. 118 (Körpergewicht 1600 g).

1. Tag: 0,7 ccm Kali bichrom. subkutan und 5 ccm Karmin in die Vene.
2.—6. Tag: Täglich je 5 ccm Karmin intravenös.
6. Tag: 3 Stunden nach der Karmininjektion getötet.

Kaninchen No. 119 (Körpergewicht 1730 g).

1. Tag: 0,05 ccm Kali bichrom. subkutan, 5 ccm Karmin intravenös.
2.—6. Tag: Täglich 5 ccm Karmin in die Vene.
6. Tag: Getötet.

Ueber die histologischen Veränderungen der Nieren bei der Chromvergiftung möchte ich vor allem auf die Arbeit von SUZUKI verweisen, um hier eine Wiederholung zu vermeiden. Da ich in allen Fällen alle Organe der vergifteten Tiere genau untersuchte, habe ich eine interessante, und zwar fast konstant vorkommende Veränderung in den Nebennieren gefunden.

Die äußere Schicht der Rindensubstanz erscheint bei den Tieren schon autoptisch stärker rot gefärbt. Mikroskopisch sind die Rindenepithelien der äußeren Schicht, nämlich die Parenchymzellen in der Zona glomerulosa durch diffus gefärbtes Protoplasma ausgezeichnet. Auch sind die Kerne manchmal gleichzeitig rot gefärbt (Fig. 26). Andere Zellen sind diffus rot tingiert und ihr Kern ist durch Hämalaun rot gefärbt. Die Struktur des roten Kernes ist verändert und zerfällt schließlich vollständig. Außerdem ist sehr merkwürdig, daß man in diesem roten Protoplasma einige rote Klümpchen sieht, die verschieden, meistens aber eckig aussehen.

Die Entstehung dieser roten Körner ist mir nicht erklärlich. Sie scheinen keine Zerfallsfragmente des Kerns zu sein, da sie auch in Zellen mit einem intakten Kern vorkommen. Sie scheinen vielmehr mit den Karmingranula der Rindenzellen im nächsten Zusammenhang zu stehen. Jedenfalls ist das Vorkommen dieser roten Körner eine Degenerationserscheinung der betreffenden Zellen.

Diese degenerierten Zellen werden in den tieferen Schichten der Rinde immer spärlicher, indem sie in der Zona columnaris nur noch vereinzelt oder in Gruppen und schließlich in der Zona reticularis fast gar nicht mehr auftreten.

Diese eigentümliche Veränderung der Rindensubstanz wurde außer bei Versuch No. 115 stets konstatiert; dies Versuchstier ist aber auch sehr bald nach der Vergiftung gestorben. Bei dem Falle No. 118 sind die roten Rindenepithelien fast ausschließlich in der Zona glomerulosa lokalisiert, während bei den übrigen Fällen die Veränderung noch weiter fortgeschritten ist.

Zusammenfassung.

Bei den mehrfachen Injektionen kommt eine feine Karmingranulierung im Protoplasma der Rindenepithelien zustande, während die Markzellen ungekörnt bleiben.

Bei der Degeneration werden die Parenchymzellen der Rinde und Mark charakteristisch diffus rot tingiert. Die Kapillarendothelien, welche normalerweise die lebhafte granuläre Karmineinlagerung zeigen, verlieren diese bei der Degeneration und nehmen die diffuse Rotfärbung des Protoplasmas an.

Schöne Resultate erhält man durch Anwendung der vitalen Karminfärbung der Nebennieren der mit Chrom vergifteten Tiere. Die Rindenepithelien degenerieren dabei von der äußeren Schicht nach den tieferen zu. Die Zellen der Zona glomerulosa werden bei dieser Vergiftung am frühesten und am stärksten geschädigt.

XI. Die übrigen Organe.

Außer der Niere, deren Vitalfärbung mit Lithionkarmin eingehend von RIBBERT, SCHMIDT, ARNOLD, ASCHOFF, SUZUKI, OKA u. a. untersucht worden ist, wurden die übrigen Organe nur verhältnismäßig selten mittels vitaler Karminfärbung untersucht. Ich kann hier nicht nochmals genau auf die Untersuchung der Niere eingehen. Die übereinstimmenden Resultate der genannten Autoren, insbesondere die von ASCHOFF und SUZUKI, belehren uns. daß die Karminkörner in regelmäßiger Anordnung auftreten, daß sie dagegen schon bei Zellschädigungen leichten Grades aufgelockert werden und aufquellen, und daß ihre Anordnung unregelmäßig wird. Bei stärkeren Schädigungen der Zelle tritt dann schließlich die diffuse Rotfärbung ein. Die Epithelien der Glomeruli der geraden Harnkanälchen und der Sammelröhrchen, welche im normalen Zustand keine Karminkörnchen annehmen, färben sich gleichfalls bei der Degeneration diffus rot.

Analoge Erscheinungen beobachtete PARI, und zwar eine diffuse Rotfärbung der Samenzellen (Spermatogonien, Spermatocyten) bei der Nekrose des Hodens, ferner der Drüsenepithelien der Alveolen und der LANGERHANSschen Inseln bei der Nekrose des Pankreas; außerdem fand ich bei meinen früheren Untersuchungen nach intravenösen Staphylokokkeninjektionen bei einem Kaninchen mehrere kleine Abszesse in der Schilddrüse, der Submaxillar- und Parotisdrüse; auch hier waren Drüsenepithelien in der Nähe der Infiltrationszone diffus rot gefärbt. Bei einem Kaninchen mit einem künstlich erzeugten Magengeschwür und in einem anderen Fall mit einem Darmgeschwür, welches durch chronische Sublimatvergiftung hervorgerufen wurde, beobachtete ich auch die diffuse Karminfärbung der beschädigten Epithelzellen der Magen- und Darmschleimhaut. In der Lunge des Versuchstieres No. 43 (Kapitel A) sah man mehrere kleine hepatisierte Herde, wo das Gewebe durch zahlreiche Leukocyten durchsetzt war. Die desquamierten Alveolarepithelien zeigten, wie ich dies auch später bei der Lungentuberkulose beschreiben werde, ebenfalls diffuse Rotfärbung.

PARI beobachtete diese Färbung auch nach Verletzungen der Gehirn- und Rückenmarksubstanz an der umgebenden Neuroglia und den Nervenzellen. Nach meinen früheren Untersuchungen durch Hungerversuche am Huhn zeigen die Ganglienzellen des Rückenmarks keine abnorme Karminfärbung, obgleich die Zellen dabei häufig mehr oder weniger ausgesprochene Tigrolyse der

NISSLschen Körperchen zeigten. Eine systematische Untersuchung wurde neuerdings über die Vitalfärbung des Zentralnervensystems durch GOLDMANN mit seinen blauen Farbstoffen vorgenommen, wonach sich die Pyrrholzellen an der Bildung der Körnchenzellen beteiligen. Bei der Verletzung des Gehirns beobachtete RACHMANOW ebenfalls eine starke Zellproliferation um die Wunde herum und dabei eine große Anzahl vital gefärbter Zellen, welche den Pyrrholzellen GOLDMANNs entsprechen. In späteren Stadien beobachtete RACHMANOW blaue Granula in den Gliazellen und Ganglienzellen in der Umgebung der Wunde.

Beim Stauungsikterus beobachtete PARI rot gefärbte zirkumskripte Herde in der Schnittfläche des Herzens, wo die Muskelfasern und auch der Kern rot gefärbt sein sollten. Dies konnte ich durch meine Versuche nicht bestätigen. Auch bei der Urämie nach doppelseitiger Ureterunterbindung, ferner bei der Phosphor- und Phloridzinvergiftung entstehen nach ihm die rot gefärbten Herde im Herzmuskel. Aehnliche Veränderungen beschrieb auch MASUDA bei seinen Versuchen (Choledochusunterbindung).

Die mannigfaltigen Zellen, welche unter normalen Verhältnissen keine Karmingranula enthalten, färben sich bei stärkeren Schädigungen der Zellen diffus rot. Die geschädigten Zellen besitzen somit eine abnorme Affinität für den Farbstoff.

XII. Tuberkulose.

Untersuchungsmaterial.

Die Kaninchen bekamen 2—4 Oesen einer Tuberkelbacillenkultur (Typus bovinus), welche in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert war.

Im allgemeinen führte die intravenöse Injektion ziemlich rasch den Tod der Tiere herbei, bevor die histologischen Erscheinungen in den Geweben genügend weit vorgeschritten waren. Insbesondere bei No. 124 war das Netz überall verdickt, in den beiden Lungen, in der Milz, Leber und dem Knochenmark, sowie in den mesenterialen Lymphdrüsen waren zahlreiche Tuberkel zu sehen, wovon die größten bis reiskorngroß waren, die manchmal miteinander konfluierten.

Kaninchen No. 120.

1. Tag: Bacilleninjektion in die Vena jugularis externa.

3. bis 5. Tag: Karmininjektion (täglich 5 ccm) in die Ohrvenen.

6. Tag: Gestorben.

Kaninchen No. 121.

1. Tag: Intravenöse Injektion von Tuberkelbacillen.

3. bis 6. Tag: Täglich 5 ccm in die Venen.

7. Tag: Exitus.

Kaninchen No. 122.

1. Tag: Intravenöse Injektion der Bacillen.

7. bis 11. Tag: Täglich 5 ccm Karmin in die Venen.

11. Tag: Gestorben.

Kaninchen No. 123.

1. Tag: Intraperitoneale Bacilleninjektion.

10. bis 16. Tag: Täglich 5 ccm Karmin in die Venen.

17. Tag: Gestorben.

Kaninchen No. 124.

1. Tag: Bacilleninjektion.

18. bis 25. Tag: Täglich 5 ccm Karmin in die Venen.

26. Tag: Getötet.

Die histologische Untersuchung der Tuberkulose mit Vitalfärbung wurde zuerst von SCHLECHT im Freiburger pathologischen Institut unter E. v. GIERKE vorgenommen. Es zeigte sich dabei, daß sowohl die epitheloiden Zellen in Leber, Milz und Knochenmark eines Meerschweinchens, wie auch die Riesenzellen und die Zellen der Infiltrationszone der Tuberkel völlig frei von Karmin bleiben. Diese Befunde von SCHLECHT sind meines Erachtens vielleicht auf eine ungenügende Vitalfärbung zurückzuführen. GOLDMANN untersuchte mit seinen blauen Farbstoffen die Tuberkulose der Mäuse nach der Injektion mit Hühner- und Rindertuberkelbacillen. Die Epitheloidzellen sollen nach seinen Untersuchungen bei den durch Hühnertuberkelbacillen hervorgerufenen Tuberkeln der Leber, Milz und Mesenteriallymphdrüsen durch Einwanderung der Pyrrholzellen aus dem peritonealen Gewebe entstehen. JOEST und EMSHOFF nahmen Untersuchungen vor über die Entstehung der Lymphdrüsentuberkulose an mit Pyrrholblau gefärbten Meerschweinchen. Sie stellten dabei fest, daß die Epitheloidzellen aus den farbstoffgespeicherten Retikuloendothelien und die Riesenzellen durch Konfluenz der epitheloiden Zellen entstehen. Die lymphoiden Zellen beteiligen sich dabei nicht, sondern sie gehen in der Umgebung der Tuberkel zugrunde. Auch beobachtete OPPENHEIMER durch die intravenöse Kolargolinjektion, daß die epitheloiden Zellen der Tuberkel in der Leber ausschließlich aus den KUPFFERschen Sternzellen entstehen. Die Riesenzellen entstanden nach diesem Autor durch Kernproliferation der Epitheloidzellen ohne Protoplasmateilung.

Die kleinen, makroskopisch kaum sichtbaren Tuberkel zeichnen sich in allen Organen als intensiv rosarote Flecke aus, während die Rotfärbung in den größeren Tuberkeln von dem peripheren Teil nach dem Zentrum allmählich abnimmt.

Am auffallendsten gestaltet sich das Bild in der Leber (Fig. 27). Hier waren die Verhältnisse am einwandfreiesten festzustellen. In der Peripherie der kleinen Tuberkel findet man viele vital gefärbte amöboide Zellen zwischen den Leberzellbalken, die teilweise auch ihre Karmingranula verlieren. In diesen jungen Tuberkeln, welche bald in einem Acinus lokalisiert sind, bald zu den GLISSONschen Kapseln vordringen, kann man manchmal die Herkunft der Histiocyten erkennen. Es ist zweifellos, daß diese karminbeladenen Zellen zum großen Teil Abkömmlinge der KUPFFERschen Sternzellen sind. Die Zellen haben in der Peripherie der Tuberkel ihre Ausläufer eingezogen. Sie sammeln sich alsdann in der Umgebung der Tuberkelbacillen an, ähneln, wie ich es bei der Leberregeneration oder in den nekrotischen Herden nach Choledochusuntersuchung beobachtet habe. Die Bluthistiocyten kriechen ebenfalls in die Tuberkel hinein. Wenn die Tuberkel in der Nähe der GLISSONschen Kapseln liegen, treten die Klasmatocyten, die Proliferation der Fibroblasten

begleitend, in die Tuberkel ein. Die histiocytären Wanderzellen stammen also bei der Lebertuberkulose aus verschiedenen Quellen, sie bilden einen wichtigen Bestandteil der Tuberkel.

Nach dem Zentrum der Knötchen zu verliert sich die vitale Färbung mehr und mehr in dem Protoplasma der Histiocyten, indem die Granula blasser und blasser werden, bis sie ihre Struktur ganz verlieren. Die Zellen sind eckig, polygonal, mit stumpfen Ausläufern oder uuregelmäßig gestaltet — die bekannte Form der Epitheloidzellen. Der Kern dieser Zellen färbt sich meist mit Hämalaun gut, jedoch erscheint er häufig durch Quellung seines Chromatinnetzes lockerer gebaut und heller gefärbt. Nur in wenigen Exemplaren bleibt der Kern durch Karmin rot gefärbt. Auffallend ist, daß das Protoplasma dieser Epitheloidzellen nach dem Schwund ihrer vitalen Granula äußerst schwach gefärbt erscheint.

Falls die Tuberkel in der Nähe der GLISSONschen Kapseln liegen, gelangen die Fibroblasten ziemlich frühzeitig in die Tuberkel, auch sie zeigen körnige Karmineinlagerungen. Die meisten Fibroblasten, welche mit den Histiocyten zusammen in die Tuberkel tiefer vorrücken, verlieren ebenfalls ihre charakteristische vitale Granulierung; sie werden spindelförmig, oder runden sich ab.

Die Epitheloidzellen bestehen somit aus den histiocytären Wanderzellen und Fibroblasten, welche schon zum größten Teil ihre vital gefärbten Granula verloren haben und mehr oder weniger gequollen sind. Färbt man Bacillen, so sind solche massenhaft in den betreffenden Zellen zu sehen. Diese werden durch die toxischen Wirkungen der Tuberkelbacillen geschädigt und verfallen der Degeneration, was aus dem Verschwinden der Karmingranula hervorgeht.

In größeren Tuberkeln beginnt schon die Verkäsung im Zentrum. Die Kerne der Epitheloidzellen sind fragmentiert oder geschrumpft, werden durch Karmin gleichmäßig rot, oder sie färben sich nach dem Chromatinschwund überhaupt nicht mehr. Die Begrenzung des roten Protoplasmas wird undeutlicher, und die ganzen Zellmassen verwandeln sich schließlich in einen feinkörnigen Zelldetritus.

Plasmazellen und Lymphocyten treten fast immer zwischen den Epitheloidzellen der Lebertuberkel auf. Sie werden umfangreicher und scheinen auch oft gequollen, bleiben aber intra vitam ungekörnt. Bei den alten Tuberkeln liegen sie zwischen den kollagenen Faserbündeln und Fibroblasten, welche allseitig die tuberkulösen Herde umschließen. Eine direkte Umwandlung dieser Zellen in die großen typischen Epitheloidzellen ist höchst zweifelhaft, da die letzteren nach der Auflösung der roten Granula in den Histiocyten und Fibroblasten zustande kommen.

Die Frage nun, ob die allererste Wirkung des Bacillus auf das lebende Gewebe eine Proliferation der Gewebselemente hervorruft, oder auf dasselbe zuerst eine schädigende Wirkung ausübt, kann ich noch nicht beantworten, da die Untersuchung erst zu einem Zeitpunkt beginnt, wo jene allerersten Vorgänge nicht mehr zu beobachten sind. Jedenfalls kommt es zu einer Exsudation aus den Gefäßen und zum Austritt von Histiocyten, Lymphocyten und polynukleären Leukocyten. Die Leberzellen zerfallen und liegen lose zwischen den Epithelzellen. Dabei tritt gewöhnlich die diffuse Rotfärbung des Protoplasmas auf. Eine aktive Beteiligung dieser Zellen zur epitheloiden Zellbildung habe ich

nirgends gefunden. In den Retroperitoneallymphdrüsen von No. 124 findet man auch zahlreiche, vital gefärbte Epitheloidzellentuberkel, welche gewöhnlich in den follikulären Strängen, seltener im peripheren Teil der Follikel liegen. Die Strukturverhältnisse dieser Tuberkel sind im großen und ganzen mit denjenigen in der Leber identisch. In den äußeren Zonen der Tuberkel sind viele vital gekörnte Histiocyten vorhanden, deren Entstehung zumeist, wie JOEST und EMSHOF beobachtet haben auf eine Loslösuug von den Retikulumzellen des interfollikulären Gewebes, sowie von den Deckzellen der Randsinus zurückzuführen ist. Die Epitheloidzellenbildung aus den Retikulumzellen wurde schon von BAUMGARTEN und seinen Schülern konstatiert, nach ihnen waren allerdings alle Lymphocyten Abkömmlinge der Retikulumzellen. Zahlreiche Lymphocyten und Plasmazellen sammeln sich in der Umgebung der Tuberkel an. Die ersteren Zellen erscheinen oft umfangreicher und manchmal gequollen. Manche große Lymphocyten ähneln den kleinen Histiocyten, abgesehen davon, daß die letzteren die Karminkörnchen enthalten. Die Epitheloidzellen sind vielfach gekörnt, behalten aber einen durch Hämalaum gut gefärbten Kern. Im Beginn der käsigen Metarmorphose färbt sich der Kern zuerst rot und seine Struktur ist oft hochgradig zerstört. Auch Fibroblasten wuchern in die tuberkulösen Knötchen ein und verwandeln sich dort zum Teil in Epitheloidzellen.

Mehrere kleine Tuberkel im Knochenmark bestehen aus zahlreichen Epitheloidzellen; auch in ihnen konnte ich die Entfärbung der Histiocyten beobachten. Die Verkäsung der Zellen hatte noch nicht stattgefunden.

Bei Versuch No. 124 fanden sich ziemlich alte Tuberkel im Netz, während sich beim Versuch No. 123 frische Tuberkel in den „tâches laiteuses“ zeigten. Im letzteren Fall waren die rotgekörnten Klasmatocyten der Epitheloidzellen zu diffus gefärbten Zellen umgewandelt. Auch die Fibroblasten reagieren auf den entzündlichen Reiz und verlieren in der Mitte der Tuberkel ihre eigentümliche Karminkörnelung. Durch die Schwellung der Zellkörper und nach dem Schwund der roten Körnelung sind die Epitheloidzellen aus den Fibroblasten und aus den Histiocyten im Zentrum der Tuberkel oft kaum voneinander zu unterscheiden. Bei Versuch No. 124 sind die verkästen Tuberkel von allen Seiten durch mächtig entwickeltes Bindegewebe durchsetzt worden. Zwischen den Fibrillengefügen sind die verkästen Herde ganz unregelmäßig zerstreut. Die Epitheloidzellen sind vereinzelt oder in Gruppen ganz unregelmäßig angeordnet. Mitunter kommt auch hier und da eine Infiltration von zahlreichen Lymphocyten und Plasmazellen zustande.

In der Milz finden sich die Tuberkel im Pulpagewebe vor. Sie bestehen auch hier hauptsächlich aus Epitheloidzellen. Die Beteiligung der polynukleären Leukocyten ist unbedeutend. Die Splenocyten, d. h. die mononukleären Makrophagen im Pulpagewebe sammeln sich in großer Zahl in der Umgebung der Tuberkelbacillen an und gehen dort nach der Auflösung ihrer vitalen Granula in die epitheloide Struktur über. Ferner ist es sehr merkwürdig, daß die Milz bei dem Versuch No. 124 die doppelte Größe wie bei normalen Tieren zeigte und daß sich in ihr eine enorme Vermehrung der freien mononukleären Zellen fand. Es kommt also durch die Infektion mit Tuberkelbacillen zu einer Hyperplasie der Pulpazellen. Die MALPIGHIschen Körperchen sind augenscheinlich

nicht vergrößert, auch bleiben die Lymphocyten in den Follikeln von der Karmingranulierung verschont.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß die Epitheloidzellen der Tuberkel in der Mehrzahl schon frühzeitig einer Degeneration verfallen sind, da sie von den mit Karmin gekörnten Zellen abstammen und die Karminkörnelung verloren haben. Innerhalb solcher Epitheloidzellen beobachtete ich besonders viele Tuberkelbacillen und außerdem viele Fettkügelchen. Die Epitheloidzellen stammen aus den Bluthistiocyten und aus den in loco präexistierenden Histiocyten des Bindegewebes. Die Zellelemente, welche normalerweise Histiocyten zu produzieren vermögen, also die Retikuloendothelien der Milz, Lymphdrüsen und des Knochenmarks, ferner die Kupfferschen Sternzellen der Leber, liefern bei den tuberkulösen Prozessen eine enorme Menge Histiocyten, welche ohne Unterschied des Bildungsortes als Makrophagen dienen und sich zu Epitheloidzellen umwandeln. Die spezielle Funktion dieser eigentümlichen Gewebszellen muß durch den sogenannten „produktiven Reiz" der Tuberkelbacillen beschleunigt werden.

Goldmanns Anschauung, wonach Makrophagen der Tuberkel aus dem serösen Gewebe in die Leber, Lymphdrüsen, sowie in die Milz einwandern, um dort die Epitheloidzeilen zu bilden, kann ich nicht bestätigen. Histiocyten des serösen Gewebes können unter Umständen in die tuberkulösen Herde hinein gelangen, können dies aber nur, falls die Krankheitsherde in der Nähe seröser Gewebe liegen. Die autochthone Makrophagenbildung aus den genannten Gewebszellen außerhalb des serösen Gewebes scheint mir sicher festzustehen.

Ein anderer Ursprung der Epitheloidzellen sind die Fibroblasten. Die Fibroblasten der Gefäßadventitia und der Kapsel von Leber, Milz und Lymphdrüsen beteiligen sich am Aufbau der Tuberkel; hier verlieren sie dann häufig die Karmingranulierung. Durch ihre eigentümliche Beschaffenheit des Kerns und Protoplasma lassen sie sich in der Peripherie der Tuberkel gut von den Histiocyten unterscheiden. In der Mitte der Tuberkel, wo die Zellstruktur mehr oder weniger zugrunde gegangen ist, verlieren sie die charakteristischen Eigenschaften des Zellkörpers. Somit ist es oft unmöglich, an einzelnen Epitheloidzellen ihren Ursprung festzustellen. Bei chronischen Prozessen treten die Fibroblasten unter reichlicher Fibrillenbildung um die Tuberkel herum auf; hier verhalten sie sich in bezug auf die Vitalfärbung ähnlich wie Narbenbindegewebe. Ueber die Beziehung der Endothelzellen der Blutgefäße zu den Epitheloidzellen kann ich noch nichts Bestimmtes aussagen.

Auch Lymphocyten und Plasmazellen sind stets in den Tuberkeln zu sehen. Zwischen den Epitheloidzellen erscheinen sie zum Teil aufgequollen, wobei ihr Kern größer wird und sich heller färbt. Manche großen Lymphocyten ähneln in Form und Struktur den kleinen Histiocyten, bleiben jedoch durch das Karmin ungekörnt. Es ist nicht ganz ausgeschlossen, daß eine Umwandlung der einen in die andere Form vorkommt. Die großen Epitheloidzellen entstehen jedoch nie direkt aus den Lymphocyten und Plasmazellen, sondern sie sind gewöhnlich Abkömmlinge der vital granulierten Zellen. Die polynukleären Leukocyten kommen nur in wenigen Exemplaren in den Tuberkeln vor. Sie werden teilweise

von den Makrophagen aufgespeichert. Die lang bestrittene Frage über die Herkunft der epitheloiden Zellen in den Tuberkeln konnte somit durch Anwendung der Vitalfärbung wenigstens zum Teil gelöst werden. Nach der Ansicht von METSCHNIKOFF, dem Hauptvertreter der französischen Forscher auf diesem Gebiet, stammen die Epitheloidzellen aus den Blutelementen, und zwar von den großen einkernigen Phagocyten ab, welche nach BORRELS Auffassung die Lymphocyten sind. Anderer, entgegengesetzter Auffassung sind deutsche Autoren, inbesondere BAUMGARTEN und seine Schüler, nach denen die großkernigen Epitheloidzellen von fixen Gewebselementen, sei es bindegewebiger oder anderer Natur, abstammen sollen.

Viel komplizierter sind die Bilder bei der Lungentuberkulose, da die abgelösten Alveolarepithelien, wie WATANABE, HERXHEIMER u. a. fanden, einen Bestandteil des Tuberkels ausmachen. In kleinsten Herden der Lungentuberkulose treten zuerst exsudative Erscheinungen in den Alveolen auf. Dort findet man gequollene Epithelien an der Alveolenwand, welche in ihrem Zellprotoplasma keine Karminkörnelung zeigen und zum Teil schon von der Wand abgelöst sind und in dem Lumen liegen. Sie sind durch Schwellung rundlich, polymorph geformt und haben einen großen, hellen, blaßgefärbten Kern. Einige bräunlich-schwarze Pigmentschollen, sowie auch die Tuberkelbacillen, sind im Zelleib nachweisbar.

Gleichzeitig gelangen die rotgekörnten Histiocyten in die betreffenden Alveolen hinein. Sie müssen teils aus den Blutgefäßen ausgewandert sein, teils müssen sie von den in dem peribronchialen adenoiden Gewebe präexistierenden Klasmatocyten abstammen; auch sind polynukleäre Leukocyten und Lymphocyten in den Alveolen zu sehen. Die Zahl, in der die verschiedenen Zellarten in den Alveolen vertreten sind, variieren sehr, meist sind sie aber alle in dichten Massen in den Alveolen gelagert.

Immer kommt es aber bei den in die Alveolen eingewanderten Histiocyten früher oder später zu einer Auflösung der Karmingranula. Die Zellkörper quellen auf, der Kern wird größer, sein Chromatinnetz lockerer und deshalb heller gefärbt, wie ich dies bei der Lebertuberkulose genauer beschrieben habe. In den fortgeschrittenen Stadien können wir die histiocytären Epitheloidzellen, in denen meist schon die eigentümliche Karmingranulierung verschwunden ist, von den Alveolarepithelien, sowie von den Fibroblasten wegen der Strukturveränderung ihres Zelleibes kaum voneinander unterscheiden.

Die Vorgänge der Epitheloidzellbildung aus den verschiedenen Zellformen sind deswegen am besten in der Peripherie der Tuberkel, oder in kleinen, frisch entstandenen tuberkulösen Herden zu beobachten, wo also die Zellschädigung noch nicht zu weit vorgeschritten ist. Im Zentrum der tuberkulösen Knötchen, wo die Verkäsung stattgefunden hat, zerfallen die Epitheloidzellen zu käsigen Massen, welche nur äußerst schwach durch Karmin gefärbt sind.

Riesenzellen fand ich in meinen Präparaten häufig in der Leber, spärlicher in der Milz, dem Knockenmark und dem Netz, am seltensten in der Lunge und in den Lymphdrüsen. Die Riesenzellen, welche in den peripheren Teilen der tuberkulösen Knötchen sitzen, enthalten gewöhnlich eine dichte Anhäufung der Karminkörnchen (Fig. 28), während sie nach der Mitte zu abnehmen, wo wie in den Epitheloidzellen die

Auflösung der Granula zustande kommt. Die zahlreichen runden Karminkörnchen erfüllen das ganze Zellprotoplasma dicht; in manchen Zellen findet man jedoch eine besondere Verteilung der Granula, dieselben liegen dann entweder an der Peripherie oder im Zentrum der Riesenzellen. In den zentralen Teilen der tuberkulösen Herde verlieren diese Riesenzellen ihre Karmingranulierung, das homogene oder vakuolisierte Protoplasma färbt sich dann schwach diffus rot, ähnlich wie in den umgebenden Epithelzellen. Manchmal konnte ich an den Riesenzellen folgendes Bild beobachten: die Seite der Zelle, die dem verkästen Zentrum des Tuberkels zugewandt war, zeigte die diffuse Protoplasmafärbung, während in der dem Zentrum abgewandten Seite die Karmingranulierung noch deutlich erhalten war.

Die Riesenzellen enthalten verschiedene Zelleinschlüsse, und zwar außer den hellen Vakuolen, Tuberkelbacillen, Leukocyten und Lymphocyten und schließlich auch Zerfallsmassen der Gewebselemente. Charakteristisch ist, daß durch die toxischen Wirkungen die Granulastruktur der Zellen in erster Linie verändert wird, während die Form der Zelle und die Struktur der Kerne verhältnismäßig viel länger erhalten bleibt. Bei der Verkäsung zerfallen denn auch die Riesenzellen schließlich zu rosaroten Massen.

Was die Entstehung dieser Riesenzellen anbelangt, so scheint es mir zweifellos, daß sie hauptsächlich durch die Verschmelzung der einzelnen histiocytären Wanderzellen zustande kommen. Ich habe sehr oft gesehen, wie die karminbeladenen Histiocyten in den tuberkulösen Herden dicht nebeueinander liegen, wobei die Begrenzung des Protoplasmas schon verloren gegangen war. Der Vorgang der Riesenzellenbildung geht im wesentlichen gleichartig vor sich, wie ich ihn bei der entzündlichen Neubildung und bei der Regeneration der Leber und Lymphdrüsen beobachten konnte. Warum die Kerne in den Riesenzellen so oft wandständig sind, ist mir auch noch unerklärlich.

Ferner besteht nun die Frage, ob die Riesenzellen außer durch Verschmelzung auch noch durch Kernvermehrung innerhalb einer Zelle zustande kommen können. Man sieht nämlich in den Tuberkeln ab und zu rotgekörnte Zellen mit einigen Kernen, die nirgends eine Spur von Verschmelzung mit benachbarten Zellen zeigen. Die Kerne liegen oft dicht aneinander, als ob sie durch Teilung entstanden sind. In den größeren Riesenzellen sind auch manchmal sehr zahlreiche Kerne im Verhältnis zur Menge des Protoplasmas. Die Mitosen werden stets in den Riesenzellen vermißt, dagegen kommen allerdings zweifelhafte Bilder von direkter Kernteilung vor. Diese Tatsachen sprechen demgemäß für die Möglichkeit der Kernvermehrung durch direkte Kernteilung innerhalb einer Zelle; jedenfalls spielt aber dieser Vorgang eine untergeordnete Rolle.

Für eine Beteiligung der Fibroblasten an der Bildung der Riesenzellen finden sich bei der Tuberkulose keine sichtbaren Anhaltspunkte. Zum Studium dieser Frage scheinen mir übrigens die experimentell erzeugten Tuberkel kein zweckmäßiges Untersuchungsmaterial zu sein, da die Gewebselemente in den Tuberkeln im Gegensatz zu den entzündlichen Bindegewebsneubildungen dichter angebaut und die mannigfaltigen Zellarten sehr unregelmäßig angeordnet sind. Nach meinen Untersuchungen stammen die vital gekörnten Riesenzellen jedenfalls von den histiocytären

Wanderzellen ab. In den Lungenalveolen liegen die lösgelösten Epithelien manchmal dicht nebeneinander, so daß man die Zellbegrenzung somit nicht näher feststellen kann. Ich konnte jedoch keinen sicheren Beweis dafür erbringen, daß auch diese epithelialen Zellen sich in die LANGHANSschen Riesenzellen umwandeln.

Zusammenfassung.

Die Histiocyten spielen als phagocytäre Epitheloidzellen eine große Rolle. Sie stammen teils aus dem Blut, teils aus den im Gewebe präexistierenden Zellen. Zu den letztgenannten Zellen gehören die Klasmatocyten des Bindegewebes, die Retikuloendothelien der Milz, Lymphdrüse, Knochenmark und die KUPFFERschen Sternzellen der Leber, welche alle normalerweise Histiocyten bilden können. Diese Zellen phagocytieren als isolierte selbständige Zellen in den Tuberkeln die Bacillen und weiterhin Zellelemente. Auch die Lymphocyten und Plasmazellen bilden zellige Bestandteile der Tuberkel. Sie bleiben bei der Vitalfärbung ungekörnt. Die Zellen quellen durch die toxische Wirkung der Bacillen auf, zerfallen schließlich zu körnigen Massen. Manche große Lymphocyten ähneln in Form und Struktur des Zellkörpers den kleinen Histiocyten und es erscheint somit eine Umwandlung der ersteren in die letzteren möglich.

Die Epitheloidzellen der Tuberkulose sind keine einheitlichen Zellen, sie stammen zum Teil aus den Histiocyten, zum Teil aus anderen Gewebszellen (Fibroblasten). Im Gegensatz zu GOLDMANN leite ich die Epitheloidzellen der Tuberkel vorwiegend von den autochthonen oder lokalen Histiocyten, nicht aber von den nach GOLDMANN aus den serösen Geweben einwandernden Histiocyten her, da ich solche Wanderungen nicht habe konstatieren können. Die Toxinwirkung führt in diesen Zellen zu einer Auflösung der Karmingranulation. Die epitheloiden Zellen sind demgemäß zumeist schon degenerierende Zellen, welche in der Mehrzahl eben aus diesem Grunde die Karmingranula verloren haben. Die Alveolarepithelien der tuberkulösen Lunge sind oft nur schwer von den histiocytären Epitheloidzellen zu unterscheiden, da die letzteren ihre eigentümlichen Karmingranula verlieren.

Die Riesenzellen der Tuberkel entstehen hauptsächlich durch Verschmelzung einzelner kleinerer Histiocyten. Die Amitose spielt dabei eine ganz untergeordnete Rolle. Die desquamierten Alveolarepithelien scheinen bei der Lungentuberkulose miteinander zu verschmelzen, oder wenigstens die Begrenzung der dicht aneinander liegenden Zellen einzubüßen. Diese Zellen bleiben im Gegensatz zu

den histiocytären Makrophagen ungekörnt; ob sie als selbständige Riesenzellen fungieren, habe ich nicht nachweisen können.

Bei der Verkäsung zerfallen die sämtlichen Zellelemente der tuberkulösen Herde zu körnigen Massen, welche durch das Karmin rosarot gefärbt werden.

XIII. Tiergeschwülste.

1. Mäusecarcinom.

Untersuchungsmaterial.

Das transplantierte Mäusecarcinom, welches mir freundlicherweise von Exzellenz Geh.-Rat Ehrlich zur Verfügung gestellt wurde und dem ich dafür an dieser Stelle meinen ergebensten Dank ausspreche, wurde nach Zerstückelung in verschiedenen Mengen unter die Haut gesunder Tiere gespritzt.

Maus No. 125.

1. Tag: Subkutane Impfung des Tumors.

17. Tag: Der Tumor wurde haselnußgroß. 0,5 ccm Karmin in die Peritonealhöhle. Tod 7 Stunden nach der Injektion.

Maus No. 126.

1. Tag: Subkutane Tumorimpfung.

20. Tag: 0,3 ccm Karmin in die Peritonealhöhle. Tod 26 Stunden nach der Farbstoffinjektion.

Maus No. 127.

1. Tag: Subkutane Impfung des Tumors.

20. Tag: 0,2 ccm Karminlösung, welche mit sterilisiertem Wasser um die Hälfte verdünnt, wurde in die Schwanzvene eingespritzt.

21. Tag: Die gleiche Injektion.

22. Tag: 0,2 ccm Karminlösung in die Bauchhöhle. Das Tier starb 17 Stunden nach der letzten Injektion.

Meine geimpften Carcinome zeigten autoptisch keine Neigung zu infiltrierendem Wachstum, indem die Tumoren gegen das umgebende Gewebe immer scharf abgegrenzt waren. Das Carcinom wucherte unter diesen Verhältnissen durch die Bauchwand hindurch bis zur Bauchhöhle, wo der Tumor das parietale Peritoneum zwar vorstülpte, aber niemals auf die innere Oberfläche übergriff. Ich habe keine Metastase in den inneren Organen konstatieren können.

Der autoptische Befund der vital gefärbten Maustumoren entspricht im wesentlichen demselben wie beim Hühnercarcinom. Die Kapsel des Tumors und das Carcinomgewebe sind blaßrot. Die mehr zentral liegenden Partien der Geschwulst weisen zahlreiche gelblich-grauweiße Nekrosen auf, welche von einem intensiv rot gefärbten Hof allseitig umgeben sind und in die rosarot gefärbte gesunde Partie der Geschwulst allmählich übergehen.

Das morphologische Studium der experimentell erzeugten Mäusegeschwülste, namentlich das Studium ihrer feineren histologischen Struktur,

sind seit APOLANTS Untersuchungen im Jahre 1906 von DA FANO, V. GIERKE ANITSCHKOW, SALTYKOW u. a. gefördert worden. GOLDMANN untersuchte die Mäusegeschwülste zuerst durch die Vitalfärbung mit seinen blauen Farbstoffen, wobei ihm nur eine elektive Färbung der Pyrrholzellen gelang.

Die von mir untersuchte Geschwulstart gehört ihrer Struktur nach zu der Art, welche APOLANT als „Carcinoma simplex alveolare“ (Adenocarcinom) bezeichnete. Die Epithelauskleidung der Zellnester besteht aus kubischen oder polygonalen Zellen mit einem relativ chromatinarmen bläschenförmigen Kern. Sie sind zum größten Teil einschichtig angeordnet, und nur an manchen Stellen mehrschichtig. In den Zellschläuchen sind manchmal die Drüsenlumina zu sehen, welche mit körnigen, stellenweise auch homogen hyalinen Massen angefüllt sind. In den Geschwulstepithelien fand ich nirgends eine granuläre Karmineinlagerung. Auch die mitotisch sich teilenden Zellen zeigen dieselben nicht. In der Peripherie der Nekrose findet man jedoch Zellen, deren Protoplasma diffus rot und der Kern intensiver leuchtend rot sind. Die roten Carcinomepithelien liegen neben den gewöhnlichen, durch Hämalaun gut gefärbten Zellen in ein und demselben Zellnest (Fig. 29 b). Je mehr man sich jedoch nach dem Zentrum der Nekrose nähert, sieht man die rote diffuse Färbung aller Carcinomzellen auftreten (Fig. 29 a). Die Zellstruktur der rot gefärbten Zellen zeigt oft degenerative Veränderungen. Der Kern derselben quillt entweder auf oder er ist pyknotisch und zerfällt schließlich zu unregelmäßigen roten Klümpchen. Das Protoplasma sieht bald homogen aus, bald ist es von zahlreichen Fettkügelchen durchsetzt. In der Mitte der Nekrose zerfallen diese roten Zellen zu körnigen oder hyalinen Massen, welche sich durch Karmin äußerst blaß rot färben. Die Veränderung der vitalen Karminfärbbarkeit geht an den Carcinomzellen im Prinzip in der gleichen Weise vor sich, wie an den Epithelzellen der Gewebe.

Zwischen den einzelnen Zellnestern liegt gewöhnlich ein spärliches, bindegewebiges Stroma, welches die Gefäße einschließt. Stellenweise liegen die einzelnen adenomatösen Gänge und Alveolen so eng aneinander, daß nur die kaum wahrnehmbaren ovalen Endothelkerne darauf hinweisen, daß auch hier interstitielle Kapillaräste vorhanden sind. Das Stroma der Geschwulst ist jedoch nicht überall so einfach gebaut. Zwischen den Geschwulstzellen und der Kapillarenwand findet man eine Menge Fibroblasten, welche in Form langgezogener Zellen, die sich durch einen ovalen oder spindelförmigen blaß gefärbten Kern auszeichnen. Im Protoplasma dieser Zellen findet man feine Karminkörnchen in spärlicher Anzahl, wie ich sie auch bei der entzündlichen Neubildung beobachtet habe. Dazwischen befinden sich die Klasmatocyten, welche durch ihre lebhafte Karmingranulierung von der Umgebung abstechen. Sie sind vor allem häufig als etwas gekrümmte Zellen mit einem dunkler gefärbten ovalen Kern, bald in Form der Adventitiazellen dicht an der Gefäßwand, bald vereinzelt zwischen den kollagenen Fasern gelagert.

In den nekrotischen Herden stirbt das Stroma infolge der Ernährungsstörung samt dem Geschwulstparenchym ab, wenn auch das erste überhaupt etwas stabiler als das Parenchym ist. Die Fibroblasten und Gefäßendothelien beginnen sich hier mit Karmin diffus rot zu färben. Sie werden wiederum in der Mitte der Nekrose unter stärkerer Veränderung

der Zellstruktur blasser und zerfallen zu rot gefärbten Elementen, welche mit der Gesamtmasse des Geschwulstparenchyms konfluieren. In dem umgebenden Stroma findet man bisweilen die karminbeladenen Makrophagen, in ihnen sieht man häufig phagocytär aufgenommene Partikelchen. Das Protoplasma dieser Zellen zeichnet sich durch eine außerordentlich deutliche retikuläre Struktur aus. Sie sind zweifellos Abkömmlinge der Klasmatocyten im Geschwulststroma, welche zwischen den degenerierten Carcinomepithelien hindurch in die nekrotischen Herde hinein gekrochen sind. Zwischen den nekrotischen Bruchstückchen verlieren die Zellen auch ihre Karmingranulierung und zerfallen zum Teil zu körnigen strukturlosen Massen.

Auch ich konnte, wie dies schon Anitschkow beobachtete, in den peripheren nekrotischen Partien, wo das Geschwulstparenchym untergegangen ist, eine Wucherungserscheinung des Stromas beobachten. Längs den Kapillaren wuchern die Fibroblasten durch die abgestorbenen Geschwulstmassen hindurch, wo sie sich als die großen charakteristischen Zellen mit der spärlichen granulären Karmineinlagerung auszeichnen. Diese Substitution des untergegangenen Geschwulstparenchyms erreicht jedoch in meinen Präparaten niemals bedeutende Dimensionen und bleibt auch nur auf die peripheren Teile der nekrotischen Herde beschränkt.

Nach den übereinstimmenden Angaben von Anitschkow, Da Fano u. a. geht stets in der Peripherie der subkutan transplantierten carcinomatösen Geschwülste eine Neubildung von Kapillaren und Fibroblasten vor sich, welche stellenweise von einer mehr oder weniger deutlichen Ansammlung von Wanderzellen begleitet ist. Tatsächlich kommt ein „Wall" oder eine Kapsel vom neugebildeten Granulationsgewebe dadurch zustande, daß das subkutane Bindegewebe dem implantierten Geschwulststückchen gegenüber eine lebhafte Proliferation zeigt. Die Fibroblasten des subkutanen Bindegewebes nehmen in der Kapsel des Tumors an Umfang zu, ihr Protoplasma erscheint schärfer konturiert und erlangt deutlichere retikuläre Struktur als früher. Die Karmingranula sind fein und spärlich. Die Kapillarendothelien werden hier auch größer, plasmareicher, und zahlreiche Ausläufer der neuen Gefäßsprossen laufen von den Kapillaren in der Richtung auf das implantierte Gewebsstückchen zu; die Infiltration der polymorphkernigen Leukocyten hält sich immer in geringen Graden. Auch von den Makrophagen sind stets eine Anzahl an den neugebildeten Gefäßen oder in den Gefügen der kollagenen Fasern zu sehen. Sie kommen als abgerundete Zellen mit teilweise eingezogenen Fortsätzen, oder in langgestreckter Form vor. Lymphocyten und Plasmazellen werden hier und da in der Kapsel gefunden, wo überhaupt keine Nekrose stattgefunden hat, oder wo die Proliferation der Carcinomzellen nicht energisch vor sich gegangen ist, wie man aus zahlreichen Mitosen schließen kann.

Die Proliferation der Carcinomzellen in das umgebende Gewebe übt somit, auch ohne Nekrose, schon an und für sich einen genügenden Reiz aus, der die Ansammlung von Wanderzellen (Histiocyten, Plasmazellen usw.) zur Folge hat; gleichzeitig kommt es zu einer Proliferation von Fibroblasten und Gefäßendothelien, was übrigens von Anitschkow und Da Fano schon beschrieben wurde. Die Makrophagen dringen tief in die Interstitien der Geschwulst hinein und liegen hier zum Teil im „ruhenden Zustande", wie in einem neugebildeten normalen Gewebe oder in den

Interstitien anderer drüsiger Organe, wovon sie sich nur durch ihre unregelmäßigere Anordnung unterscheiden. Die Makrophagen und andere Wanderzellen scheinen mir konstant im Geschwulstbindegewebe vorzukommen, gerade wie die „ruhenden Wanderzellen“ ein integrierender Bestandteil des normalen Bindegewebes sind.

Goldmann beobachtete seine Pyrrholzellen in großer Anzahl in der Tumorkapsel, welche auch tief bis in die Mitte der Geschwulst das Stroma durchsetzten. Seine Pyrrholzellen entsprechen in allen morphologischen Beziehungen meinen Karminzellen. Für diese Makrophagen nehmen Da Fano, Anitschkow u. a. ihren histiogenen und hämatogenen Ursprung im Sinne von Maximows Polyblasten an, welcher ihre Abstammung von Lymphocyten und ruhenden Wanderzellen annimmt. Nach Goldmann sind die Pyrrholzellen histiogene Zellen, welche aus dem serösen Gewebe auswandern. Die Histiocyten müssen meines Erachtens wie bei der entzündlichen Bindegewebsneubildung teils aus der Blutbahn auswandern, teils aus den im Gewebe präexistierenden Klasmatocyten hervorgehen. Die Frage, ob die Fibroblasten und Wanderzellen des Geschwulststromas ausschließlich von dem geimpften Tier abstammen, oder ob die Mesenchymzellen der implantierten Geschwulstmasse bei der Wucherung der carcinomatösen Epithelien eine Rolle spielen, möchte ich offen lassen.

Auch Mastzellen werden in manchen Stellen im Stroma der Geschwulst, und zwar in spärlicher Anzahl und ohne nachweisbare regelmäßige Anordnung ihres Vorkommens angetroffen. Sie bleiben immer von der vitalen Färbung verschont, wie dies auch bei den Lymphocyten und Plasmazellen der Fall ist.

In einem Teil der erkrankten Herde wachsen die Geschwulstzellen zwischen die Muskelfasern hindurch, indem sie dieselben allmählich auseinander drängen. Die Carcinomelemente liegen dort den einzelnen Muskelfasern unmittelbar an und die ersteren färben sich infolge der Degeneration diffus rot. Die rot gekörnten Makrophagen vermehren sich zwischen den Muskelfasern, sie liegen vereinzelt oder in Gruppen. Hierbei spielen die verdrängten Muskelfasern eine rein passive Rolle und verfallen ziemlich rasch der Atrophie, oder der hyalinen oder wachsartigen Degeneration. Die Makrophagen kriechen in das Sarkolemm hinein und nehmen die Bruchstücke der abgestorbenen Muskelmassen auf. Die Resultate, welche ich für die Muskeldegeneration angegeben habe, werden durch diese an den Mäusen gefundenen vollständig bestätigt. Regenerative Erscheinungen seitens der Muskeln konnte ich in keinem Falle feststellen.

2. Geschwülste der Hühner.

Seit mehreren Jahren haben sich Fujinami, Inamoto und N. Hayashi mit der Untersuchung der Hühnergeschwülste in Japan beschäftigt; dieselben wurden völlig unabhängig von ihnen auch von Rous in Amerika studiert.

Die erstgenannten japanischen Autoren untersuchten verschiedene epitheliale und bindegewebige, gut- and bösartige Geschwülste

der Hühner, die große Aehnlichkeit in ihren Struktur- und Wachstumsverhältnissen mit den menschlichen Geschwülsten zeigen. Besonders das Fibrom, Adenom, Chondrom, Lipom, Sarkom, Carcinom stehen in biologischen und strukturellen Eigenschaften den entsprechenden menschlichen Neoplasmen sehr nahe. Ich konnte dies für das Sarkom, Carcinom und für gewisse Ovarialcysten des Menschen feststellen.

a) Das primäre Hühnersarkom.

Untersuchungsmaterial.

Huhn No. 128.

1. Tag: 11 Uhr a. m. 10 ccm Lithionkarminlösung wurden in die Flügelvene eines mittelgroßen Huhns injiziert.

2. Tag: 5 Uhr p. m. getötet.

Man sieht an der äußeren Seite des rechten Oberschenkels einen hühnereigroßen Tumor. Die Haut war darüber stark gespannt, ohne jedoch eine nachweisbare Verwachsung mit dem Tumor zu zeigen. Die Geschwulst sitzt mit breiter Basis auf der Oberfläche des Femurs, der jedoch von dem Tumor nicht angegriffen war. Die Muskeln und Sehnen des betreffenden Oberschenkels waren jedoch zum größten Teil von den Geschwulstmassen durchsetzt, oder sie waren durch den Druck der Geschwulst atrophiert.

Metastasen fanden sich an folgenden Stellen:

1) Ein reis- und erbsengroßer Tumor im subkutanen Gewebe des äußeren mittleren Teiles des rechten Unterschenkels.

2) Mehrere erbsen- bis bohnengroße Herde in den beiden Lungen. Das Geschwulstgewebe war im Zentrum der größeren Herde erweicht und enthielt eine zähe schleimige Substanz.

3) In dem subpleuralen Gewebe der beiden Thoraxwände fanden sich einige kleine Metastasen.

4) Zwei miliargroße Tumoren im subpericardialen Gewebe.

5) Zwei miliargroße Metastasen im Subperitoneum des Darmes.

Der zentrale Teil des großen primären Tumors war eine gelblich grauweiße Nekrose, die nicht durch Karmin gefärbt wurde. Er wurde von einer mehrere Millimeter dicken, intensiv roten Zone allseitig umsäumt, welche, allmählich blasser werdend, in den äußeren, nicht degenerierten, blaßrot gefärbten Tumorteil überging. Außer diesem großen nekrotischen Herde fanden sich zahlreiche kleinere, welche das gleiche Verhalten gegen den Farbstoff zeigte, wie die große nekrotische Stelle. Nur in kleinsten nekrotischen Herden fehlt das nicht gefärbte Zentrum, diese stellen dann nur kleine rote Flecke dar. Auch hier entsprechen die am intensivsten gefärbten Stellen der am weitesten vorgeschrittenen Degeneration.

Das Tumorgewebe bestand hauptsächlich aus zahllosen bindegewebigen Zellen, welche meistens spindelförmig langgezogen sind. Stellenweise kommen aber auch sternförmige oder rundliche oder ovale Zellen vor. Die Spindelzellen liegen meist in den verschiedensten Richtungen durcheinander.

Besonders in den Metastasen der Lungen fanden sich viele sternförmige Zellen, was ja bei den Myxosarkomen die Regel ist.

Die Geschwulstzellen enthalten in ihrem Zellprotoplasma die Karminkörnchen, diese treten in den jungen rundlichen, oder kurz spindeligen Zellen groß und zahlreich auf, während sie in den langspindeligen fein und spärlich zu finden sind, um manchmal auch ganz zu fehlen. Sie sind um den Kern herum und wo reichlich Protoplasma vorhanden ist zahlreicher als in den Ausläufern der Zellen. Die kleinen Körnchen sehen punktfömig, die größeren rundlich, jedoch nicht selten auch länglich aus.

Die intensiv roten Flecke und die rote Zone um die nekrotischen Herde herum bestehen aus den degenerierten Sarkomzellen, welche nach der Auflösung der Farbstoffkörnchen Protoplasma- und Kernfärbung zeigen. Die rot gefärbten Kerne weisen auch vielfach Strukturveränderungen, Schwellung, Pyknose, Karyorhexis auf. Das rote Protoplasma sieht homogener aus, oder es wird von hellen Vakuolen dicht durchsetzt, welche sich nach der Färbung mit Sudan III in der Mehrzahl als Fetttröpfchen ausweisen. Wo der Prozeß noch weiter fortgeschritten ist, also besonders im Zentralgebiet der Nekrose, zerfallen die geschädigten Sarkomzellen zu körnigem Detrititus, der gar nicht mehr oder nur äußerst schwach gefärbt wird.

In den Lungenmetastasen findet man gelegentlich größere Sarkomzellen mit 2—4 Kernen, welche die Karmingranula nur in spärlicher Anzahl zeigen. Form und Struktur der Kerne dieser Zellen stimmen mit den einkernigen Geschwulstzellen überein. In dem schleimig entarteten Teile dieser Herde sieht man auch einige wenige Karminkörnchen in den sternförmigen Geschwulstzellen.

b) Das transplantierte Hühnersarkom.

Untersuchungsmaterial.

(Huhn No. 129—133.)

Ungefähr einen Monat nachdem die Tiere subkutan und intraperitoneal mit der Tumormasse geimpft worden waren, erfolgte die Injektion der Farbstofflösung. Bei der Sektion fanden sich dann hühnereigroße, höckrige Tumoren an den Stellen der subkutanen Impfung. Auf der Peritonealoberfläche waren die Tumoren häufig über das ganze Peritoneum disseminiert.

Die Karminlösung wurde den Tieren in verschiedener Menge und Pausen intravenös und intraperitoneal appliziert. Die angewandten Mengen stiegen von 10 bis 60 ccm.

Das Geschwulstmaterial stammte von der 17. Transplantationsgeneration eines Sarkoms von Fujinami und Inamoto. Der Sektionsbefund, welchen man durch Vitalfärbung dieser so erzeugten Geschwülste erhält, gleicht im wesentlichen dem des oben beschriebenen primären Hühnersarkoms.

Mikroskopisch zeigt die Hauptmasse des Tumors das histologische Bild des Myosarkoms oder Sarcoma myxomatosum, in welchem lange spindelförmige oder sternförmige Zellen, die ihre Protoplasmaausläufer zeigen, miteinander anastomosieren und dessen Grundsubstanz die Schleimreaktion zeigt.

In den Sarkomzellen sieht man auch die feinen Karmingranula in spärlicher Anzahl (Fig. 30), wie dies schon bei dem primären Sarkom geschildert wurde. Diese körnigen Karmineinlagerungen kommen auch in den sternförmig verästeten Zellen und im schleimigen Gewebe vor. In der Umgebung der Nekrose lösen sich die Karminkörnchen in den degenerierten Zellen auf (Fig. 30a). Es tritt also in diesen Geschwulstzellen die diffuse Färbung des Protoplasmas und Kerns ein. Im wesentlichen stimmen also die Bilder, wie man sie bei den transplantierten Tumoren erhält, mit den primären überein. Merkwürdig ist nun, daß die Sarkomzellen nach 18 Impfgenerationen ihre Eigenschaft der spezifischen Karmingranulierung unverändert beibehalten und daß auch bei der Degeneration die typische diffuse Rotfärbung auftritt. Ganz analoge Tatsachen beobachtete auch GOLDMANN, die Geschwulstzellen des transplantierten Chondrosarkoms der Maus zeigen im Zellprotoplasma die Pyrrholgranula, welche nach ihm sonst in den gesunden Knorpelzellen vorkommen sollen. Sein Untersuchungsmaterial stammte von einem transplantierten Chondrosarkom von EHRLICH und wurde somit erst nach zahlreichen Transplantationen zur Untersuchung benutzt.

c) Das Hühnercarcinom.

Untersuchungsmaterial.

(Huhn No. 134—137.)

Ich hatte bei den No. 134 und No. 135 zuerst durch Punktion aus der Bauchhöhle 200 resp. 400 ccm gelblich klare ascitische Flüssigkeit entnommen. Sofort nach der Punktion wurden 20 ccm Lithionkarminlösung injiziert. Die Resorption der Farbstoffflüssigkeit geschah sehr langsam. Die Tiere starben binnen 24 Stunden, ohne elektive Vitalfärbung zu zeigen.

Bei No. 136 habe ich ohne Punktion am 1. Tage 20 ccm einer 3-proz. Lithionkarminlösung und am 2. Tage die gleiche Dosis der Flüssigkeit injiziert.

Am 3. Tage tötete ich das Huhn.

Versuch No. 137.

1.—4. Tag: Täglich 5 ccm Lithionkarminlösung in die Venen. Am 5. Tage wurde das Tier getötet. Zahllose große und kleine Knötchen waren bei beiden Fällen fast überall über die ganze Fläche des Peritoneum disseminiert. Das Mesenterium war wegen der carcinomatösen Infiltration und wegen der darauf sitzenden zahllosen Geschwulstknoten verdickt.

Die Geschwulst wuchs oft kontinuierlich in das Pankreas, die Darmmucosa und in die Leber hinein. Bei No. 136 bildete sie auch Metastasen in Leber, Milz und Nieren.

Bei der Sektion fand sich immer eine große Menge ascitischer Flüssigkeit (300—450 ccm). Diese war vor der Farbstoffinjektion klar und enthielt nachher kein Karmin. Die kleinsten Geschwulstknoten waren makroskopisch kaum wahrnehmbar, die größten waren etwa bohnengroß. Das Carcinomgewebe war im allgemeinen hellrot; die nekrotischen Herde in den Zentren der größeren Knoten blieben ungefärbt und zeigten wie bei den Sarkomen einen intensiv rot gefärbten Saum.

Die Geschwulstmassen lokalisieren sich hauptsächlich im peritonealen Gewebe und zeigen geringe Tendenz zur Matastasenbildung. Somit gehören diese Geschwülste im großen und ganzen zu der dritten Kategorie des Hühnercarcinoms nach der Klassi-

fikation von FUJINAMI, bei dem die Verbreitung der Geschwulstknoten von einem primären Ovarialkarzinom ausgeht.

Der größte Teil der Geschwulst ist seiner Struktur nach ein „Carcinoma adenomatosum“ in dem die Zellnester von einschichtigen, stellenweise jedoch von mehrschichtigen, kubischen oder zylindrischen Epithelien gebildet werden. Die Drüsenlumina sind meistens deutlich zu sehen, hier und da besteht die Geschwulst auch aus soliden Epithelzapfen, ohne nachweisbare Drüsenlumina.

Die Zellnester liegen gewöhnlich ziemlich dicht nebeneinander und werden durch eine spärliche Menge Stromasubstanz voneinander abgegrenzt. An anderen Stellen ist die Geschwulstmasse reich an Bindegewebe, infolgedessen sind dann die epithelialen Zellstränge lockerer angeordnet, so daß dann scirrusähnliche Bilder entstehen.

Die Carcinomepithelien zeigen, im Gegensatz zu den Sarkomzellen, keine granulären Karmineinlagerungen. Wo die Tumormasse in der Peripherie der Nekrose makroskopisch intensiv rot erscheint, ist das Protoplasma der Zellen diffus rot tingiert. Der Kern dieser Zellen hat dann auch die Karminfärbung angenommen. Die rot gefärbten Carcinomzellen fallen von der Drüsenwand ab und erfüllen die Drüsenlumina. Auch zeigen die Struktur des Kerns und des Protoplasmas mannigfaltige Veränderungen, welche ich schon bei der Beschreibung des Mäusecarcinoms angeführt habe. Die Carcinomzellen der Hühner färben sich somit bei der Degeneration prinzipiell gleich wie die des Mäusecarcinoms.

Ganz analog verhalten sich auch die Zellen des Interstitiums des Hühner- und Mäusecarcinoms bei der vitalen Karminfärbung. Die Fibroblasten enthalten nur spärliche feine Karminkörnchen, während die zwischen den Fibrillengefügen liegenden polymorphen Zellen, welche den Klasmatocyten entsprechen, eine lebhafte Rotkörnelung zeigen. In den nekrotischen Herden entstehen die dicht mit roten Körnern beladenen Makrophagen.

Ein prinzipieller Unterschied besteht bei der Vitalfärbung zwischen den Sarkom- und Carcinomzellen darin, daß die granuläre Karmineinlagerung nur in den ersteren vorkommt, dagegen in den letzteren gänzlich fehlt. Wieweit diese Tatsache zur Differenzierung der beiden Geschwulstarten dienen kann, ist bis jetzt noch nicht zu entscheiden. Ich muß noch hinzufügen, daß die Geschwulstzellen in bezug auf die Karmingranulation vielfach die biologischen Eigenschaften der mütterlichen Zellen oder, besser gesagt, der physiologischen Gewebszellen beibehalten. In dieser Beziehung stehen sich die Fibroblasten und Sarkomzellen sehr nahe. Die Karmineinlagerung ist je nach den Epithelarten ganz verschieden, da die Epithelzellen in der Leber, Niere usw. regelmäßig Granulierung zeigen und in anderen Organen jedoch vollständig frei davon bleiben. Ich konnte keinen sicheren Ursprungsort meiner Hühnertumoren feststellen, da alle Versuchstiere in weit fortgeschrittenem Stadium zur Obduktion kamen. Jedenfalls sprechen die abnorm großen Ovarien und deren carcinomatöse Entartung dafür, daß das Ovarium den primären Tumor enthielt.

Sehr interessant ist die Vitalfärbung der metastatischen Herde bei Versuch No. 136. Es sind zwei, und zwar reiskorn- resp. erbsengroße Knoten in der Niere. Die intensive Rotfärbung der eigentlichen Renculi

ist in diesen Herden verschwunden, da das Nierengewebe von den Tumormassen verdrängt wurde. Die Carcinomzellen zeigen in dem Zentralteil der Metastase wegen der Degeneration die diffuse Rotfärbung der ganzen Zellkörper, während sie im übrigen Teil vollständig ungranuliert sind. Die Drüsennester lassen in der Mehrzahl deutliche Lumina mit einer kubischen Epithelauskleidung erkennen. Sie dringen ähnlich wie die malignen Adenome in das umgebende Nierengewebe infiltrativ vor. Zwischen dem Geschwulst- und Nierengewebe liegt an manchen Stellen eine dünne, bindegewebige Schicht, während die carcinomatösen Zellnester meistens ohne scharfe Grenze tief zwischen die Harnkanälchen eingedrungen sind und auf die letzteren eine direkte Druckwirkung ausüben. Die beiden Zellnesterarten lassen sich dann durch ihre morphologische Eigenschaft kaum voneinander unterscheiden, besonders dort nicht, wo die eingedrungenen Carcinomnester die Anordnung des Nierengewebes zerstören und wo die beiden drüsigen Zellnesterarten regellos nebeneinander liegen. Die Vitalfärbung ist hier sehr zweckmäßig zur Differenzierung der beiden Zellarten, da das Karmin, wie SUZUKI feststellte, in der granulären Form nur in den Nierenepithelien auftreten kann.

a) Man sieht oft nicht nur in den peripheren Teil der metastatischen Geschwulstmassen, sondern noch in zentralen Teilen derselben, die übriggebliebenen Harnkanälchen, welche allseitig vom Carcinomgewebe umgeben sind. Die Nierenepithelien zeichnen sich durch ihre eigentümliche Karmingranulierung aus. Falls die Kanälchen durch Druckwirkung atrophieren, oder falls eine Erweiterung der Drüsenlumen zustande kommt, was wahrscheinlich durch Verschluß oder Verengerung der unteren Abschnitte eines Kanälchens bedingt ist, kann man manchmal doch noch an der Karmingranulierung die Nierenkanälchen erkennen, welche in geringer Anzahl und unregelmäßiger Anordnung im Zellprotoplasma zurückgeblieben sind. In den Lumina der ungranulierten Harnkanälchenabschnitte befinden sich oft die rotgefärbten hyalinösen oder granulierten Zylinder, sowie auch körnige Karminniederschläge.

b) Die gewucherten Carcinomepithelien greifen stellenweise die gewundenen Harnkanälchen an. Die wandständigen Epithelzellen werden dabei zum Teil in das Kanälchenlumen abgestoßen und ihre Plätze von den wuchernden Carcinomzellen eingenommen. In diesen Harnkanälchen sitzen dann die granulierten Harnkanälchenepithelien auf einer Seite der Wand, die ungranulierten Carcinomepithelien auf der anderen. Man könnte dieses Bild so deuten, daß die Carcinomzellen sich aus den Nierenepithelien entwickelt haben, da sich die beiden kubischen Zellarten in ihrer morphologischen Struktur so ähneln. Auch hier weist das verschiedene Verhalten der beiden Zellarten gegen das Karmin auf verschiedenartige Funktionen derselben hin; nur die Nierenepithelien nehmen das Karmin an, die Carcinomzellen dagegen nie.

Die Verwendung der Vitalfärbung, zum Zweck der Zelldifferenzierung, ist nur bis zu einem gewissen Grade brauchbar, da die Karmingranulierung in einem bestimmten Kanälchenabschnitt fehlt und sie sich bei der Zelldegeneration auflöst. Diese ungekörnten Kanälchenabschnitte lassen sich dann von dem Carcinomgewebe unterscheiden, falls die Harnzylinder in den Lumen stecken bleiben.

Es ist sehr auffallend, daß die Karmingranula der Nierenepithelien bei eitrigen Entzündungen und anderen Prozessen so früh degenerieren, sich indessen gegen das Hereinwachsen des Carcinoms so resistent verhalten. Die zurückgebliebenen Kanälchen müssen in dem Carcinomgegewebe zum Teil ihre physiologische Funktion ausüben können, da die Harnkanälchenepithelien im carcinomatösen Herde oft die schöne Granulastruktur zeigen. Die Zellschädigung der Carcinomzellen wirkt somit auf das Nierenparenchym hauptsächlich mechanisch.

Bei dem Versuch No. 136 dringen die Carcinommassen weit in das Lebergewebe ein, und die umgebenden Leberzellen sind atrophiert. Leberzellen mit diffuser Rotfärbung sind nur wenige zu finden.

Auch die Parenchymzellen des Pankreas (No. 136 und No. 137) und der Milz verfallen in der nächsten Umgebung der Tumormetastase in ähnlicher Weise der Atrophie, ohne diffuse Rotfärbung zu zeigen.

d) Die Ovarialcyste eines Huhnes.

Untersuchungsmaterial.

Huhn No. 138.

1. Tag: 10 Uhr a. M. 20 ccm einer 3-proz. Karminlösung in die Venen.

2. Tag: 1 Uhr p. M. getötet.

In der Bauchhöhle befand sich ein zystischer Tumor, welcher ungefähr 200 ccm einer dünnen, fast klarer, bräunlichgelber nicht durch Karmin gefärbten Flüssigkeit enthält. Die innere Fläche der Tumorwand ist glatt, grauweiß. Der Tumor ist mit einem kurzen Stiel mit dem Ovarium verbunden.

Auf der inneren Fläche sieht man zahlreiche zottige kleine Hervorragungen, welche mit der übrigen ganzen Schleimhautfläche von einem einschichtigen, stellenweise auch mehrschichtigen Zylinderepithel bekleidet ist. Wo die Tumorwand stärker gespannt wird, ist die Schleimhautfläche glatter und ihre Epithelien sind entsprechend niedriger.

In den Epithelzellen sieht man keine Karminkörnchen. Dicht unter diesen Deckepithelzellen liegt eine Schicht aus festem fibrillenreichen Bindegewebe, welches einer Unterlage von lockerem Bindegewebe aufsitzt. Auch die bindegewebigen Zellen enthalten manchmal feine Karminkörnchen. Gewebsnekrosen sind sehr selten zu beobachten, auch hier sind sie durch die eigentümliche Rotfärbung der interstitiellen und epithelialen Zellen charakterisiert.

Zusammenfassung.

In den bindegewebigen Zellen der gutartigen und bösartigen Geschwülste der Hühner und zwar in der Ovarialcyste und dem Carcinom, ebenso in denjenigen der transplantierten Mäusecarcinomen kommt eine granuläre Karmineinlagerung im Zellprotoplasma zustande. Die Geschwulstzellen der primären und transplantierten Hühnersarkome zeigen gleichfalls die körnigen Farbstoffeinlagerungen. Bei der De-

generation oder Nekrose tritt Auflösung der Karminkörnchen in den bindegewebigen Geschwulstzellen ein. Die Zellen bekommen dann eine diffuse Rotfärbung des Kerns und Protoplasmas.

In den epithelialen Geschwulstzellen des Mäuse- und Hühnercarcinoms fand sich keine Karmingranulierung, dies war auch bei der Ovarialcyste der Fall, jedoch sind hier die nekrotischen Partien durch das rotgefärbte Protoplasma und einen besonders intensiv tingierten Kern ausgezeichnet.

Die Vitalfärbung und Umfärbung in den epithelialen und bindegewebigen Geschwulstzellen geht ganz analog denjenigen der epithelialen und bindegewebigen Zellen normaler Organe vor sich. Diese Eigenschaften der vitalen Färbbarkeit der Geschwulstzellen scheint auch nach Transplantationen unverändert zu bleiben.

Die Vitalfärbung kann somit zum Zwecke der Zelldifferenzierung eine weitere Anwendbarkeit finden, da die bindegewebigen Zellen wenigstens zum Teil intra vitam die granuläre Karmineinlagerung zeigen, trotzdem die Epithelzellen davon vollständig verschont bleiben. Andere elektive Zelldifferenzierungen konstatierte ich bei der Metastase des Hühnercarcinoms in der Niere, da sich die Nierenepithelien durch ihre eigentümliche Granulafärbung von den Carcinomzellen unterscheiden lassen.

B. Versuche mit intravenöser Einverleibung von Tuscheaufschwemmung.

(Hämatogene Anthrakose.)

Ueber das Schicksal intravenös einverleibter feinkörniger Substanzen gibt es außer den ältesten Untersuchungen von HOYER und v. RECKLINGHAUSEN drei erwähnenswerte Arbeiten von PONFICK, HOFFMANN und LANGHANS und SIEBEL. PONFICK injizierte Zinnoberpulver, HOFFMANN und LANGHANS Zinnober- und Ultramarinkörner, SIEBEL Zinnober- und Indigopulver in die Venen der Tiere. Sie alle beobachteten, daß diese feinen Pulverkörnchen von bestimmten Gewebszellen in Leber, Milz, Lunge und Knochenmark aufgenommen werden und dadurch das Blutplasma früher oder später von ihnen gereinigt wird. Neuerdings führte KUSAMA ebenfalls Tuschepartikelchen in die Venen des Kaninchens ein, jedoch hauptsächlich zum Zweck der Untersuchung der Thrombenbildung.

Untersuchungsmaterial.

Als Versuchsmaterial benutze ich eine Aufschwemmung schwarzer chinesischer Tusche, deren Rußpartikelchen durch Beimischung von Gelatine zu fester Konsistenz gehärtet sind. Die Aufschwemmung geschah in physiologischer Kochsalzlösung, woraus dann die groben Partikelchen durch Kolieren mit Fließpapier entfernt wurden. Jedem Kaninchen wurden von dieser Aufschwemmung je 4 ccm pro Kilo Körpergewicht in die Ohrvenen injiziert. Dies ertrugen sie gewöhnlich gut, wenn ausgedehnte Thrombosen in inneren Organen nicht stattfanden. Um die Beziehung zur vitalen Karminfärbung zu studieren, habe ich bei Versuch No. 3 und No. 4 während 7 Tagen vor der Tuscheinjektion regelmäßig noch die Lithionkarminlösung injiziert.

Kaninchen No. 1.

Wurde 5 Minuten nach der Injektion durch Nackenschlag getötet.

Kaninchen No. 2.

Wurde 4 Stunden nach der Injektion getötet.

Kaninchen No. 3.

Wurde 24 Stunden nach der Injektion getötet.

Kaninchen No. 4.

Es bekam während 2 Tagen zweimal die Injektion. 24 Stunden nach der letzten Injektion wurde es getötet.

Kaninchen No. 5.

Es bekam während 7 Tagen alltäglich die Tuscheinjektion und wurde alsdann am 8. Tage getötet.

Um das weitere Schicksal der in die Blutbahn eingeführten Tusche zu beobachten, erhielten die folgenden Tiere während 2 Tagen täglich 6 ccm Tuscheaufschwemmung, außerdem wurde ihnen während 6—8 Tagen vor ihrem Tode auch die Karminlösung injiziert. Von der Injektion bis zum Tode verstrichen bei

Kaninchen No. 6	15 Tage.
Kaninchen No. 7	30 Tage.
Kaninchen No. 8	45 Tage.
Kaninchen No. 9	80 Tage.
Kaninchen No. 10	120 Tage.

I. Das Frühstadium der hämatogenen Anthrakose.

Sofort nach der Injektion erscheint die gesamte sichtbare Schleimhaut des Tieres dunkelgrau. Diese graue Farbe verschwindet schon nach einigen Stunden, indem die Rußpartikelchen von bestimmten Zellelementen aufgenommen werden. Bei der Obduktion zeichnen sich Leber, Milz und Knochenmark durch eine intensiv schwarze Färbung aus.

In der Leber wiederum sind es die KUPFFERschen Sternzellen, die sich durch frühzeitige Aufnahme von Tuschepartikelchen auszeichnen. Nach wiederholten Einverleibungen sind sie mit schwarzen Klumpen angefüllt. Nach einmaliger Injektion nehmen vor allem die Zellen in der Peripherie der Acini zahlreiche Tusche-

körner auf, während nach wiederholter Injektion (No. 4 und 5) alle Sternzellen innerhalb eines Leberläppchens fast gleichmäßig mit Tuschepartikelchen beladen sind. Einige davon, die wegen der Ueberfüllung mit schwarzen Massen plumper erscheinen, buchten sich in das Lumen der Kapillaren vor. Bei Kaninchen No. 5, welches wiederholt große Mengen von Tusche bekommen hat, sind manche Sternzellen mehr als doppelt so groß wie gewöhnlich und enthalten bisweilen 2—3 Kerne.

Die übereinstimmenden Angaben von PONFICK, HOFFMANN und LANGHANS und SIEBEL, daß die Farbstoffkörner sich ziemlich rasch auch auf dem Wege der Lymphbahn in der GLISSONschen Kapsel ansammelten und dort von bindegewebigen Zellen aufgenommen würden, fand ich bei No. 5 bestätigt (siehe späteres Stadium). Auffallend ist der Befund von No. 5, daß auch die Leberzellen selbst, wie ich durch vorsichtigste Untersuchung feststellte, an der Aufnahme der Partikelchen beteiligt waren. Die Tuschekörnchen in den Leberzellen sind kleiner und viel spärlicher als diejenigen der KUPFFERschen Sternzellen und verteilen sich gleichmäßig über das ganze Protoplasma. In den übrigen Fällen habe ich keine Körnchen in den Leberzellen gesehen. Somit nehmen die Leberzellen die feinen korpuskulären Elemente erst auf, nachdem die Sternzellen mit ihnen überfüllt sind. Doch sieht man weder in den Gallengangsepithelien, noch in den Lumen der Gallengänge Tuschepartikelchen. Entgegen SIEBELs Angabe, wonach die Zinnoberkörnchen in die Galle übergehen, habe ich keine Tuscheausscheidung in die Galle feststellen können.

In der Milz lagern sich die Tuschepartikelchen in 5 Minuten nach erfolgter Injektion an der Innenfläche der Blutsinus ab, sind massenhaft in das Pulpagewebe ausgeschieden und zum Teil schon von den histiocytären Makrophagen aufgenommen. Von No. 2 ab enthalten die Endothelzellen der Sinusräume und die Pulpazellen zahlreiche schwarze Körnchen, welche namentlich bei No. 5 in ungeheuerer Menge auftreten. Die Histiocyten des Pulpagewebes werden durch Ueberfüllung mit der schwarzen Masse plumper, ihr Kern ist oft völlig von ihnen verdeckt. Auch die polynukleären Leukocyten zeigen oft einige Tuschepartikelchen. In den MALPIGHIschen Körperchen sieht man gar keine Tuschepartikelchen, abgesehen von den Retikulumzellen, vor allem im peripheren Teil, welche gleichfalls etwas von der schwarzen Masse aufgenommen haben. Die Lymphocyten, Lymphoblasten und Plasmazellen sind keine Phagocyten. Der größte Teil der injizierten Tuschepartikelchen

wurde somit von den Retikuloendothelien und deren Abkömmlingen gefressen. Die polynukleären Leukocyten spielten daneben eine untergeordnete Rolle.

Auch die Retikuloendothelien des Knochenmarkes zeigen ausgeprägte Phagocytose. Die Tuschepartikelchen, welche bei No. 1 an der inneren Fläche der Gefäßwand sich niedergeschlagen haben, werden schon bei No. 2 und 3 zum größten Teil von den Kapillarendothelien aufgenommen und überdecken die Karminkörnelung. Die Retikulumzellen, welche außerdem zahlreiche rote Körner aufzeigen, weisen im früheren Stadium, nämlich bei No. 2 und 3, verhältnismäßig wenig Tuscheteilchen auf, im späteren Stadium sind sie schon zahlreicher (No. 4 und 5). Myelocyten, Myeloblasten und Knochenmarkriesenzellen sind den Rußpartikelchen gegenüber nicht phagocytär, während die polynukleären Leukocyten manchmal geringe Phagocytose zeigen.

Interessant ist das Verhalten der Lymphdrüse und der anderen lymphatischen Apparate (Tonsilla palatina, Lymphknoten der verschiedenen Schleimhäute). Autoptisch kann man keine Veränderung dieser Organe nachweisen. Es kommt gewöhnlich gar keine Tuscheablagerung in ihrem Gewebe zu stande, doch weisen die Deckzellen der Randsinus bei No. 5 hie und da feine schwarze Massen auf. Diese Tatsache läßt sich darauf zurückführen, daß die feinen Rußpartikelchen durch irgendeine Lücke der Endothelien hindurch aus kleinen Gefäßen in die Gewebsspalte ausgetreten und mit der Saftströmung in den Lymphbahnen in die regionäre Lymphdrüse getragen wurden. Die lymphatischen Knoten sind keine energischen Filtrationsapparate den feinen korpuskulären Elementen des Blutes gegenüber, da die Gefäßendothelien, im Gegensatz zu denen der Milz und des Knochenmarkes, eine direkte Berührung der in die Blutbahn eingeführten feinen Fremdkörper mit Retikuloendothelien ausschließen, welch letztere bekanntlich energische Phagocyten sind. (Das gleiche Verhalten zeigen die Histiocyten der tâches laiteuses.) Die Endothelzellen der Netzgefäße enthalten bei Kaninchen No. 5, welchem fortgesetzt intravenös Tuscheaufschwemmung einverleibt wurde, nur hier und da ganz kleine schwarze Körner in geringer Zahl. Die Klasmatocyten, die doch bei der intraperitonealen Tuscheinjektion ausgesprochene Phagocytose zeigten, haben diesmal nur einige wenige Körnchen phagocytiert.

Die Gefäßendothelien der allgemeinen Blutgefäße phagocytieren somit erst nach wiederholten Tuscheeinverleibungen (No. 5)

die schwarzen Körner in geringer Zahl. Dabei müssen die Zellen wohl einen Austritt der feinen Fremdkörper durch ihre spezifische Zelltätigkeit verhindern, da die Klasmatocyten im Interstitium anderer Organe Rußpartikelchen nur in geringer Zahl enthalten. Ob diese dabei durch die Stomata der Gefäßendothelien direkt in die Gewebsspalten übergegangen, oder durch Vermittelung der Gefäßendothelien, d. h. nach der Phagocytose der letzteren wieder extravasal angehäuft worden sind, kann ich nicht entscheiden. Jedenfalls haben sich diese herausgewanderten Tuscheteilchen, dem Lymphstrom folgend, in die regionären Lymphdrüsen eingelagert.

In den Lungen finden sich in Venen und Kapillaren oft Tuscheemboli, welche durch Beimischung von Blutzellen gefleckt erscheinen, wie schon KUSAMA im hiesigen Institut beobachtete.

Ferner enthalten die Klasmatocyten im peribronchialen und perivaskulären Gewebe Tuschepartikelchen. In den Nieren lassen sich die tuschebeladenen Leukocyten ganz vereinzelt in den Kapillaren des Interstitiums, insbesondere in denjenigen der Glomeruli, nachweisen, während die Epithelzellen der Harnkanälchen vollständig frei von Rußpartikelchen bleiben.

In den Epithelzellen der Schleimhaut von Magen, Darm und Luftwegen und in anderen drüsigen Organen sieht man gar keine schwarzen Partikelchen. Dagegen sind die Kapillarendothelien der Nebennieren gleichfalls mit zahlreichen schwarzen Schollen angefüllt. Die Endothelzellen der Kapillarschlingen der Darmzotten sind relativ reicher an Tuschekörnern als diejenigen der gewöhnlichen Gefäßendothelien. Die Hirn- und Rückenmarkssubstanz ist frei von schwarzen Massen, wenn auch die Gefäßendothelien von Hirnsubstanz und Hirnhäuten bei No. 5 einige feine Tuscheteilchen aufgenommen haben. Beim Albino ist es auffallend, daß unregelmäßig geformte schwarze Flecke der Tuscheniederschläge ophthalmoskopisch im Hintergrund zu sehen sind. Die Gefäßendothelien der Choroidealschicht nehmen gleichfalls einige Tuschepartikel auf, eine stärkere Auflagerung derselben kommt in den Klasmatocyten längs den Gefäßen zustande.

Die in die Blutbahn eingeführten Tuschepartikelchen schlagen sich also zuerst an der inneren Fläche der Bluträume nieder, namentlich an denen der Leber, der Milz und des Knochenmarkes, wo durch Erweiterung der Gefäßräume eine Verlangsamung der Strömung bedingt ist. Alsdann werden sie hauptsächlich von den Histiocyten, bzw. von den Retikuloendothelien der genannten Organe aufgenommen, zum Teil auch von den polynukleären Leuko-

cyten, Endothelzellen der allgemeinen Blutgefäße und schließlich auch von den Leberzellen. KUSAMA konstatierte eine rasche Verminderung der Leukocyten im zirkulierenden Blut nach der Tuscheinjektion, da nach ihm die phagocytierenden Leukocyten in inneren Organen sich angesammelt haben. Jedenfalls werden die feinen Fremdkörper durch die Zelltätigkeit der Phagocyten ziemlich rasch aus dem Blutplasma entfernt. Die Retikuloendothelien der Lymphknoten und die Klasmatocyten des Bindegewebes spielen dabei keine große Rolle, da sie mit den feinen korpuskulären Elementen des Blutes, infolge der physiologischen Zelltätigkeit der gewöhnlichen Gefäßendothelien weniger in Berührung kommen. Diese Resultate stimmen im großen und ganzen mit den alten Angaben von PONFICK, HOFFMANN und LANGHANS, sowie SIEBEL überein, abgesehen davon, daß die Deutung der mikroskopischen Befunde dem Fortschritt der allgemeinen Kenntnisse der Histologie zufolge mehr oder weniger verschieden ist.

Man ist jetzt imstande, gewisse Unterschiede zwischen der Vitalfärbung mit Lithionkarmin (oder den GOLDMANNschen blauen Farbstoffen) und der intravenösen Injektion von Tuschepartikelchen zu erkennen. Nach der bereits früher erwähnten Arbeit von EVANS, SCHULEMANN und WILBORN werden Partikel einer groben Suspension, suspendierte tote Zellen, Bakterien, Suspensionskolloide und Semikolloide von den gleichen Zellen und in gleicher Weise aufgenommen. Die Verschiedenheiten in der Verteilung sind im wesentlichen bedingt durch die physikalischen Eigenschaften der Substanzen. Prinzipielle Unterschiede bestehen zwischen einer Aufnahme von Zellen, Bakterien, Ultramikronen und Amikronen nicht, sondern nur graduelle. Sie glauben daher die vitale Färbung mit sauren Azofarben als Phagocytose definieren zu können und nehmen an, daß nicht chemische Reaktionen die spezifische Verteilung hochmolekulärer Stoffe bzw. der Kolloide bedingen, sondern daß hier im wesentlichen physikalische Vorgänge maßgebend seien.

Es ist sicher, daß die durch das Karmin gekörnten Zellen oft Phagocyten sind, so z. B. die Histiocyten, Retikuloendothelien der hämatopoetischen Organe, Deckzellen des serösen Gewebes, Fibroblasten, Endothelzellen der gewöhnlichen Blut- und Lymphgefäße. Während die Lithionkarminlösung durch die Gefäßwand aus dem Blutplasma in die Körpersäfte übergeht und von den obenerwähnten Zellen gespeichert wird, werden die viel gröberen Tuscheteilchen größtenteils in der Blutbahn zurückgehalten und nur ein kleiner Teil gelangt in den Retikuloendothelien der lymphatischen Knoten

und in den Klasmatocyten (Histiocyten) des Bindegewebes zur Ablagerung. Hierbei ist jedoch nicht zu vergessen, daß andere vital granulierte Zellen, nämlich die Nierenepithelien, Epithelzellen des Plexus choroideus und der Nebennierenrinde etc. keinen Anhaltspunkt dafür geben, daß sie tatsächlich die Farbstoffe phagocytiert haben. Dagegen finden sich Tuschekörnchen in den polynukleären Leukocyten, welche bekanntlich zu den Phagocyten gehören, jedoch keine granuläre Karmineinlagerung zeigen, falls die einverleibte Farbstoffflüssigkeit nicht etwa Niederschläge enthält. Demnach darf man die vitale Färbung mit Lithionkarmin nicht ohne weiteres mit der Phagocytose identifizieren.

II. Das spätere Stadium der hämatogenen Anthrakose.

Die Ausscheidung der einverleibten Tuschepartikelchen aus den tierischen Organen wird dadurch ermöglicht, daß sie (allerdings nur ein kleiner Teil von ihnen) bei der Auswanderung tuschebeladener Leukocyten aus den Tonsillen oder anderen lymphatischen Apparaten der Schleimhaut etc. verloren gehen. Der andere weitaus größte Teil derselben bleibt beständig im tierischen Körper. Im Gegensatz zu den Angaben von PONFICK, HOFFMANN und LANGHANS, SIEBEL, wonach die einmal abgelagerten feinen Fremdsubstanzen ohne bedeutende Veränderung in den Geweben zurückbleiben, habe ich deutliche Veränderungen in bezug auf die Verteilung der Tuschepartikelchen in verschiedenen Organen festgestellt.

Zunächst ist in der L e b e r eine Veränderung der Tuscheeinlagerungen zu beobachten. In vielen KUPFFERschen Sternzellen vermindern sich die Rußteilchen nach und nach, jedoch finden sich nach der Vitalfärbung noch zahlreiche Karminkörner. Andere Sternzellen sind hingegen plumper geworden, haben ihre Ausläufer anscheinend eingezogen und enthalten bisweilen 2—3 Kerne. Diese plumpen Zellen sind schon bei No. 5 entstanden, viel deutlicher aber noch in späteren Stadien. Sie lagern bald in den Zentren der Acini, bald in der Peripherie derselben. Ihre Gesamtzahl in einem Acinusquerschnitt beträgt gewöhnlich 10—20—30, manchmal 30—40 und die Zellen zeigen alle Uebergänge zu den kleineren Sternzellen. Manchmal sind die großen Zellen sicher außerhalb des Gefäßlumens gelegen, doch ist es oft sehr schwer zu entscheiden, ob die Zellen tatsächlich außerhalb oder innerhalb des Gefäßlumens sich befinden, da das enge Lumen mit solchen schwarzen Massen vollständig verstopft ist. Die Tatsache muß so gedeutet werden, daß die Tusche-

körner nach langem Aufenthalt in den Sternzellen allmählich von einem Teil derselben ausgeschieden, von anderen wiederum aufgenommen werden, welch letztere dann immer mehr hypertrophieren und schließlich nach der Ablösung von der Außenfläche der Gefäße in perivaskulären Räumen stecken bleiben. Die tuschebeladenen Zellen müssen sich natürlich zum Teil als isolierte Blutzellen aus der Gefäßwand loslösen. Jedoch machen es die obenerwähnten allmählichen Uebergänge von denjenigen Sternzellen, welche fast gar keine Tuschepartikelchen enthalten, zu den hypertrophierten Sternzellen mit ihrer gewaltigen Menge von schwarzen Körnern wahrscheinlich, daß die Ausscheidung und Wiedereinnahme der Rußteilchen von seiten der Zellen in Perioden stattgefunden hat. Der Vorgang bedeutet eine Selbstreinigung der Sternzellen, die sich durch Ausscheidung der massenhaften Fremdsubstanzen zu neuer Phagocytose vorbereiten.

Die ausgeschiedenen Tuscheteilchen müssen wohl zum Teil durch perivaskuläre Lymphräume in die GLISSONsche Kapsel gelangen, da bei den späteren Stadien eine zunehmende Anhäufung der schwarzen Massen im Interstitium derselben nachweisbar ist. Die Tuschepartikelchen werden hier gewöhnlich durch die Makrophagen aufgenommen, welche einzeln oder in kleinen Gruppen von mehreren Zellen fast überall in der GLISSONschen Kapsel liegen, besonders zahlreich im perivaskulären lockeren Bindegewebe der großen Gefäße. Der Gehalt an phagocytierten Tuschepartikelchen ist bei den einzelnen Makrophagen verschieden. Analoge Veränderungen beobachtete OGATA bei Ikterus nach Choledochusunterbindung. Die Gallenzylinder finden sich nämlich nicht nur in den perivaskulären Lymphräumen innerhalb der Acini, sondern sie werden samt den Gallenpigmentschollen von den Makrophagen der GLISSONschen Kapsel aufgenommen.

Es scheint mir natürlich möglich, daß die plumpen, isolierten Sternzellen der Acini mittels amöboider Bewegung durch die Gewebsspalte hindurch in die GLISSONsche Kapsel gekrochen sind. Man sieht aber im Interstitium alle möglichen Uebergänge von den Makrophagen, welche nur wenig Tuschekörner aufgenommen haben, bis zu den mit schwarzen Massen völlig angefüllten plumpen Zellen. Das spricht eher dafür, daß die tuschebeladenen Makrophagen in der Mehrzahl aus den im Interstitium präexistierenden Klasmatocyten entstanden sind, indem sie nach und nach die durch die Gewebsspalten hinausgeschleppten schwarzen Massen aufnahmen.

Der längere Aufenthalt der tuschebeladenen Makrophagen im

Interstitium ruft eine geringfügige Proliferation des jungen Bindegewebes hervor (No. 9 und 10), mitunter auch eine leichte Infiltration mit Lymphocyten und Plasmazellen, welche weder Tuschekörner noch Karmingranula enthalten. Außerdem sind Riesenzellen mit mehreren Kernen entstanden (Versuch No. 8, 10) welche gleichfalls eine Menge schwarzer Körner enthalten. In der Milz wird die Verbreitung der Tuschekörner allmählich gleichfalls unregelmäßiger. Die Tuschekörner verschwinden bei No. 6 schon zumeist aus den Sinusendothelien und fixen Retikulumzellen, welche somit trotz reichlicher Karminkörnelung gar keine oder äußerst spärliche schwarze Partikelchen enthielten. Dagegen sieht man hie und da in der roten Pulpa Anhäufungen von tuschebeladenen Makrophagen. Sie lagern bald in der Uebergangszone zwischen den Follikeln und der roten Pulpa, bald in unregelmäßiger Weise im Pulpagewebe, wobei sie entweder in der Nähe der großen Venen (im Periadventitiateil) lagern und mit gewisser Wahrscheinlichkeit gar keinen Zusammenhang mit den Gefäßen zeigen. Sie treten alsdann in Haufen von 10 und mehr Zellen auf, während die übrigen Retikuloendothelien immer mehr von Tuschekörnchen gesäubert werden. Die phagocytären Zellen sind plumper und umfangreicher geworden und liegen dicht aneinander gedrängt. Einzelne Zellen haben dabei ihre scharfe Umgrenzung eingebüßt, es entstehen Facetten sowie typische Riesenzellen. Das eigentliche Milzgewebe scheint durch die gewaltige Ansammlung der tuschebeladenen Zellen zum Teil seitlich verdrängt.

Die tuschespeichernden Makrophagen sind somit durch die Saftbewegung und auch durch amöboide Bewegung an einigen bestimmten Stellen der Milzpulpa angesammelt, wenn auch das genaue Verhalten der Lymphbahn der Milz wie der Leber noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Andererseits sind die tuschebeladenen Sinusendothelien und fixen Pulpazellen zum Teil durch Abrundung und Loslösung verschwunden und durch neue Zellen ersetzt. Es ist zweifellos erwiesen, daß die gespeicherten Tuschekörner nach längerem Aufenthalt in den Zellen wieder von ihnen ausgeschieden, von der Lymphströmung verschleppt und schließlich wahrscheinlich wieder von den Makrophagen phagocytiert worden sind, da die schwarzen Partikelchen in den Retikuloendothelien ganz allmählich und fast gleichmäßig abgenommen haben.

Die Tuschekörnchen, welche anfangs in den Endothelzellen der Randsinus der Lymphdrüsen (No. 5) zu beobachten sind, werden später zum Teil in das interfollikuläre Gewebe verschleppt

und lagern sich dort in die isolierten Makrophagen ein, die gleichfalls lebhafte Karmingranulierung zeigen. Die Tuschepartikelchen verteilen sich, in Makrophagen eingeschlossen, fast über das ganze interfollikuläre Gewebe, wenn auch die Gesamtmenge der fremden Massen viel geringer ist als in der Milz. In den Tonsillen und anderen lymphatischen Knoten (des Magens und des Darmes etc.) ist die Einlagerung der Tuschekörner, welche gleichfalls auch von Makrophagen phagocytiert worden sind, vermehrt.

In den Klasmatocyten des interstitiellen Bindegewebes aller Organe scheinen die Tuschekörner mehr oder weniger vermehrt, was wahrscheinlich wenigstens zum Teil der Ausscheidung von seiten der tuschebeladenen Kapillarendothelien des allgemeinen Kreislaufes zuzuschreiben ist. In den Kapillarendothelien der Nebennieren sieht man ganz geringfügige Tuschespuren.

Im Knochenmark ist der Tuschegehalt der Kapillarendothelien mit der Zeit ungleichmäßiger geworden. Die schwarzen Massen sind aus vielen Kapillarendothelien nach und nach geschwunden, während einige mit Tuschekörnchen dicht angefüllte Zellen hypertrophieren. Bei diesen Zellen ist jedoch kaum zu entscheiden, ob sie tatsächlich außerhalb der Gefäßwand liegen oder noch an derselben angeheftet sind. Die tuschespeichernden Retikulumzellen sind ebenfalls häufig vergrößert. Nirgends konnte ich jedoch gruppenartige Ansammlung von mehreren Makrophagen konstatieren. Die polynukleären Leukocyten enthalten noch manchmal einige schwarze Massen.

Zahlreiche Thrombosen der Lunge sind in wenigen Tagen nach der Injektion, wahrscheinlich durch energischen Blutkreislauf verschwunden, oder wenigstens teilweise resorbiert worden. In dem adenoiden perivaskulären und peribronchialen Gewebe sieht man öfter schwarze Partikelchen extracellulär, auch intracellär, und zwar in den rot granulierten Zellen, welche bisweilen sogar bis in die Media der großen Gefäße hineingekrochen sind. In einigen Fällen sieht man alte organisierte Thromben an der Wand der großen Gefäße, wo die verdickte Intima zahlreiche Tuschekörner intra- und auch extracellulär enthält.

In Schnitten von verschiedenen Organen sind die Histiocyten im Lumen der großen Gefäße anzutreffen, oft mit schwarzen Partikelchen beladen. Dieser Befund stimmt mit den Angaben von HOFFMANN und LANGHANS überein, wonach ein Teil der Leukocyten mehrere Monate nach der Injektion noch mit fremden Substanzen angefüllt ist. Die ausgeschiedenen Tuschekörner müssen sicherlich außer

im Lymphwege auch noch in der Blutbahn, und zwar in den Histiocyten und mit größter Wahrscheinlichkeit auch im freien Zustand zirkulieren. Da eine im späteren Stadium entnommene Blutprobe keine freien Tuschekörner zeigt, muß dieser Austausch der körnigen freien Massen ganz allmählich und fortwährend stattgefunden haben.

Die in die Blutbahn eingeführten feinen korpuskulären Elemente werden also durch die energische Phagocytose bestimmter Gewebszellen ziemlich rasch aus dem Blutplasma beseitigt. Die Phagocytose der Histiocyten und der verwandten fixen Gewebszellen (Retikuloendothelien) spielt dabei eine große Rolle. Die feinen schwarzen Massen werden im Laufe der Zeit von den genannten Zellen wieder ausgeschieden, sodann wahrscheinlich teils auf Lymphbahnen teils auf Blutwegen in der Richtung der Saftströmung verschleppt und schließlich noch einmal von Makrophagen aufgenommen. Auch sammeln sich die phagocytären Makrophagen durch amöboide Bewegung einerseits, andererseits der Saftströmung folgend, in dem Interstitium verschiedener Organe an.

Als Folge dieser Prozesse kommen Anhäufungen der Tuschepartikelchen an bestimmten Stellen des Interstitium zustande, wo sie zum größten Teil in den Makrophagen, jedoch auch einigermaßen zahlreich im freien Zustand verbleiben. An Stellen, wo eine starke Anhäufung der Tuschepartikelchen zustande kommt, werden histiocytäre Riesenzellen gebildet und auch eine Proliferation des Bindegewebes durch die Fremdkörperreizung erzeugt (Leber, Milz).

III. Hämatogene Anthrakose bei einigen pathologischen Zuständen.

Nach SIEBEL traten zinnoberbeladene Leukocyten aus den Blutgefäßen aus, wenn er bei Tieren, denen er Zinnober injiziert hatte, künstlich eine Entzündung hervorrief. Es ist daher begreiflich, daß auch die Tuschephagocytose der Zellen bei gewissen Krankheitszuständen sich verändern muß.

1. Nekrose der Leber und der Milz.

Untersuchungsmaterial.

Kaninchen No. 11.

1.—5. Tag: Alltäglich je 6 ccm Lithionkarmin in die Venen.

6. Tag: Nach der Laparotomie wurde ein Teil der Leber und der Milz mit der ausgeglühten Spatelspitze abgebrannt. 2 ccm Lithionkarmin und 4 ccm Aufschwemmung der Tusche intravenös.

7. Tag: Das Tier wurde getötet.

Resultat: Die Phagocytose, eine wichtige Funktion der Makrophagen, wird durch die Herabsetzung der Lebenstätigkeit stark beeinflußt. Autoptisch ist es sehr auffallend, daß die periphere Zone der Nekrose intensiv rot aussieht und hier eine rapide Verminderung der schwarzen Farbe eingetreten ist. Das mikroskopische Bild stimmt in bezug auf die Karminfärbung im wesentlichen mit dem überein, welches ich im Kapitel A. VIII geschildert habe.

Die KUPFFERschen Sternzellen, die gegen die direkte Einwirkung der hohen Hitze viel widerstandsfähiger sind als die Leberzellen, enthalten neben den Karminkörnchen zahlreiche Tuschepartikelchen, während die Leberzellen die charakteristische Rotfärbung zeigen. Je weiter man jedoch nach der Mitte der Nekrose zu vorrückt, desto weniger zahlreich sind die Karmin- und Tuschekörner in diesen Zellen. Die Sternzellen, deren Protoplasma diffus rot ist, haben keine schwarzen Substanzen aufgenommen, trotzdem Niederschläge der feinen Tuschepartikelchen im Kapillarenlumen sich befinden. Die rotgefärbten Sternzellen verlieren somit die phagocytäre Zelltätigkeit vollständig.

Die verschiedensten Zellarten der Milz sind gleichfalls der Degeneration verfallen, wie ich früher erörtert habe. In der peripheren Schicht lagern die Tuschekörner sowohl in den Venensinus, als auch im Pulpagewebe. Die Histiocyten und die Retikulumzellen enthalten hier gewöhnlich eine spärliche Anzahl der Tuschekörner in ihrem Granuloplasma. In den durch das Karmin diffus gefärbten Zellen sieht man gar keine Tuschekörnchen.

Ganz analoge Ergebnisse gewann ich bei der Nekrose der Leber und der Milz einer mit Pyrrholblau vital gefärbten Ratte. Nach der Auflösung der blauen Körnelung üben die KUPFFERschen Sternzellen, Pulpazellen etc. keine phagocytäre Zelltätigkeit gegenüber den Tuscheteilchen aus, während die Zellen sich durch eine ganz schwachblaue diffuse Verfärbung des Zelleibes auszeichnen.

2. Eitrige Entzündung der Leber und der Milz.

Untersuchungsmaterial.

Kaninchen No. 12.

Nach der Wiederholnng der intravenösen Karmineinverleibung während 6 Tagen (täglich 5 ccm) bekam das Tier intravenös eine Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung von Staphylococcus pyogenes aureus. 24 Stunden nach der letzten Injektion bekam das Tier 4 ccm Tuscheaufschwemmung intravenös. 14 Stunden danach starb es.

In der Degenerationszone der eiternden Entzündung stellte ich einen mit obigem ganz übereinstimmenden Befund fest, indem ich dort in den Makrophagen (KUPFFERschen Sternzellen und Pulpazellen etc.) keine Tuscheeinschlüsse wahrnahm, während die Zellen eine diffuse Rotfärbung aufwiesen. Durch die toxische Einwirkung der Bakterien sind die Zellen nekrotisch geworden, nachdem sie ihre phagocytäre Zelltätigkeit eingebüßt haben.

3. Regeneration der Leber.

Untersuchungsmaterial.

Kaninchen No. 13.

Dieses Material wurde zufällig gefunden. Das histologische Bild stimmt im wesentlichen mit dem vom Versuch No. 90 (Kapitel 1) überein. Die nekrotischen Herde sind hier und da zerstreut und zahlreiche Makrophagen um sie herum angesammelt. Während 6 Tagen wurde dem Tier fortwährend Lithionkarminlösung einverleibt (täglich 6 ccm), dann ist die Injektion der Tuscheaufschwemmung (4 ccm) erfolgt. 24 Stunden später wurde das Tier getötet.

Die histiocytären Makrophagen, d. h. die mononukleären Histiocyten und die Riesenzellen haben außer den Karmingranula zahlreiche Tuschepartikelchen aufgenommen, wo letztere durch die Blutbahn zugänglich sind. Die Regenerationsherde werden umsäumt und durchsetzt von zahlreichen tuschebeladenen Zellen, welche als Makrophagen Zerfallsmassen der Gewebselemente beseitigen.

4. Die entzündliche Neubildung des Bindegewebes.

Untersuchungsmaterial.

Kaninchen No. 14.

1. Tag: Durch Operation wurden mehrere kleine Schwammstückchen in die Bauchhöhle eingeführt.

2. u. 8. Tag: Täglich 6 ccm Karminlösung in die Vene.

9. Tag: 7 ccm Tuscheaufschwemmung in die Vene.

10. Tag: Getötet.

Kaninchen No. 15.

Das Tier litt an subkutanen Abszessen in der rechten Lendengegend. Während 7 Tagen bekam es täglich je 5 ccm Karminlösung intravenös.

8. Tag: 6 ccm Tuscheaufschwemmung in die Vene.

9. Tag: Das Tier wurde getötet.

Im Granulationsgewebe tritt eine merkwürdige Auflagerung der Tuschepartikelchen auf. Die Endothelzellen der neugebildeten Gefäße enthalten, im Vergleich zu denselben Zellen des normalen Bindegewebes, sehr zahlreiche Tuschekörnchen, trotzdem sie in diesen neuen Endothelien nicht immer vorzukommen brauchen. Die phagocytäre Zelltätigkeit der neuen Endothelien der Gefäßsprossen ist somit gegen früher gesteigert. Die Histiocyten und polynukleären Leukocyten im Gefäßlumen haben gleichfalls eine Menge Tuschepartikelchen phagocytiert.

Man sieht jedoch die phagocytierten Tuschekörner nicht nur in der Wand der neuen Gefäßsprossen, sondern auch in den histiocytären Wanderzellen außerhalb der neugebildeten Gefäße, manchmal sogar in denjenigen, welche von den Gefäßen ziemlich weit entfernt gelagert sind. Dies ist natürlich so vor sich gegangen, daß die tuschebeladenen Histiocyten von der Blutbahn in die entzündlichen Herde hinausgekrochen sind. Außerdem besteht auch die Möglichkeit, daß die neuen Gefäß-

sprossen für die feinen korpuskulären Elemente abnorm durchlässig sind. ARNOLD, MAXIMOW etc. beobachteten bei der Neubildung der Gefäße oft gerade in der Umgebung der jungen Gefäßsprossen extravasierte rote Blutkörperchen, auch wenn kein Gefäß bei der Bearbeitung irgendwie beschädigt wurde. Bei meiner Untersuchung über die entzündliche Neubildung des Bindegewebes (Kapitel A. V. 1) fand ich die Tatsache bestätigt, wenngleich ich mich darüber nicht des weiteren ausgelassen habe. In diesen Präparaten treten oft auch die roten Blutzellen aus den jungen Gefäßsprossen aus, ohne daß eine nachweisbare Ursache der Blutung sich erkennen ließe. Die Tuschekörner liegen dort mit den roten Blutzellen beisammen, und zwar um die Gefäßsprossen herum in den Gewebslücken. Die feinen korpuskulären Elemente müssen wohl mit den Erythrocyten zusammen aus den jungen Gewebssprossen in die Gewebsspalten heraustreten, trotzdem eine grobe Kontinuitätstrennung nicht stattgefunden hat.

C. Vitale Doppelspeicherung.

Ein umfangreiches Gebiet der Vitalfärbung wurde bisher noch sehr wenig untersucht, die Methode der vitalen Doppelfärbung. RIBBERT hat schon mit Indigkarmin und Lithionkarmin, SUZUKI mit Lithionkarmin und Tolidinblau festgestellt, daß eine isolierte Ausscheidung der beiden Farbstoffe in den Harnkanälchen stattfindet, vorausgesetzt, daß die beiden Farbstofflösungen gleichzeitig injiziert werden. Auch GOLDMANN und SCHULEMANN verwandten Kombinationen zweier Farbstoffe; sie benutzten Trypanblau und Trypanrot. Hierbei wurden die Pyrrholzellen nicht in einem Mischton gefärbt, sondern immer war ein Teil elektiv rot, ein anderer elektiv blau tingiert. SCHULEMANN bemerkt aber, daß das Blau häufig so dunkel war, daß man nicht sicher entscheiden konnte, ob es sich nicht um ein tiefes Violett handelte. Schließlich haben PAPPENHEIM und NAKANO verschiedene Kombinationen von Trypanblau, Vitalneurot und Trypanrot angewandt. Hierbei erschien das Plasma der Zellen granulär gefärbt, und zwar lagen bei Kombinationsfärbungen die verschieden tingierten Granula nebeneinander.

Die folgenden Untersuchungen stellen auch einen Beitrag zur Methode der Vitaldoppelfärbung dar.

I. Vitale Doppelspeicherung mit Lithionkarmin und Trypanblau.

A.

Vergleicht man die bei der Vitalfärbung mit Lithionkarmin gewonnenen Resultate mit den Angaben BOUFFARDS, GOLDMANNS, SCHULEMANNS und anderer Autoren, so zeigt sich, daß mit Hilfe

der neueren Färbungen durch Trypanblau, Pyrrholblau und Isaminblau nicht mehr gewonnen wird, als mit der altbewährten Lithionkarminfärbung. Davon habe ich mich durch eigene Erfahrungen und durch die vielfachen Kontrolluntersuchungen der Angaben von RIBBERT, SCHLECHT, PARI, SUZUKI u. a. über die Lithionkarminspeicherung überzeugen können.

Die wichtigsten, bisher mit der vitalen Pyrrholblaufärbung gewonnenen Tatsachen sind von RIBBERT auch schon mit der Karminmethode festgestellt worden. So die Speicherung des Farbstoffes in bestimmten Zellen des Bindegewebes, die von GOLDMANN „Pyrrholzellen“ genannt wurden, die Vermehrung dieser Karminzellen bei entzündlichen Prozessen, die Ablagerung des Karmins in bestimmten Endothelbezirken der Nebenniere, der Lymphknoten, der Milz und des Knochenmarks, ferner die Ablagerung des Karmins in den Leberzellen, die Ausscheidung durch die Nierenepithelien und schließlich die Anhäufung der Karminzellen in den Ovarien. Das Verhalten der Placenta bei der vitalen Färbung wurde von SCHLECHT mittelst der Karminmethode untersucht. Man kann daher SCHULEMANN nicht zustimmen, wenn er bezüglich der vitalen Färbung sagt, daß erst mit diesen neu eingeführten Farben eine elektive Darstellung von Zellen möglich ist, die mit anderen histologischen Methoden entweder gar nicht oder nur unvollkommen erreicht werden kann.

Ein großer Vorzug der vitalen Karminfärbung besteht in der vollkommenen Fixierbarkeit, während die Pyrrholblaufärbungen an und für sich schon schwerer fixierbar, andererseits auch viel leichter zerstörbar sind. Ein Teil der blauen Farbstoffe geht bei der Fixierung in die Formollösung über, die nach einigen Wochen blau wird und die Gewebsstücke fast vollständig entfärbt. Außerdem gehen die feineren blauen Granula trotz rascher Entwässerung zum Teil während der Herstellung der Paraffinschnitte verloren, und auch die zurückgebliebenen entfärben sich nach mehreren Wochen. Dagegen werden, wie auch SCHLECHT, MICHAILOF u. a. angeben, die Karmingranula in Alkohol, Formol und Sublimat ausgezeichnet konserviert und verschwinden bei der Entwässerung nie; sie halten sich in Schnittpräparaten wenigstens während einiger Jahre unverändert. Die Karminmethode ist aus diesem Grunde eine der allerbesten und geeignetsten.

Eine 5-proz. Lithionkarminlösung scheint allerdings bei der intravenösen Injektion für die Tiere etwas giftiger zu sein, als die gleiche Dosis einer 1—1,5-proz. Trypanblaulösung. Bei der sub-

kutanen Einverleibung ruft die Karminlösung intensivere Erscheinung der Entzündung an den betreffenden Stellen wie die Trypanblaulösung hervor. Es ist daher für wiederholte intravenöse Injektionen bei Kaninchen Karmin mehr zu empfehlen, dagegen erscheint mir für subkutane Applikation das Trypanblau besonders für kleine Tiere (Ratte, Maus) geeigneter.

B.

Nach wiederholten Einverleibungen von gemischten Lithionkarmin- und Trypanblaulösungen gleicher Dosen sieht man granuläre Einlagerungen beider Farbstoffe in den Leberzellen, Nierenepithelien, Retikuloendothelien der hämatopoetischen Organe und in den Histiocyten des Gewebes und Blutes, kurz gesagt, in allen Zellen, welche das Karmin annehmen. Die rot und blau gefärbten Granula liegen, wie schon bemerkt, innig gemischt in ein und derselben Zelle. Außerdem finden sich häufig Granula, die beide Farbstoffe angenommen haben; diese zeigen dann alle möglichen Farbentöne, meist sehen sie natürlich violett aus. Die Größe der Granula scheint mir von der Farbe ganz unabhängig zu sein. Wenn man nun diese doppelgefärbten Präparate mit den einfach gefärbten vergleicht, so scheint die Gesamtanzahl der Granula innerhalb einer Zelle im wesentlichen nicht verändert. Wahrscheinlich beruht dies darauf, daß einige Granula, die sonst nur durch Karmin gefärbt würden, wegen ihrer stärkeren Affinität für das Trypanblau blauer erscheinen, und daß andere Granula, welche eine stärkere Affinität für das Karmin besitzen, intensiver rot tingiert werden.

In den nekrotischen Herden der Niere wird die Menge der beiden Granula in den geschädigten Epithelien reduziert, und ihre Verteilung eine unregelmäßigere. Ferner tritt eine diffuse Verfärbung durch beide Farbstoffe in dem Protoplasma und Kern der abgestorbenen Epithelien ein. Man sieht also bei der Nekrose der Leber eine Auflösung der beiden Farbstoffgranula und daher eine diffuse Mischfärbung der Zelleiber in den abgestorbenen Leberzellen und KUPFFERschen Sternzellen zustande kommen.

Die beiden Farbstoffe schlagen sich aus den Gewebssäften teils isoliert in körniger Form, teils in gemischtem Zustande in den Zellen nieder. Bei der Nekrose der Zellen geht diese eigentümliche Anordnung der Färbung verloren. Ob dieser Bindung der Farbstoffe mit dem Zellprotoplasma ein rein physikalischer, oder ob derselben ein chemischer Prozeß zugrunde liegt, kann man bis jetzt noch nicht sicher wissen.

II. Vitale Doppelspeicherung mit Lithionkarmin und Indigokarmin.

A.

Indigokarmin verhält sich bei der Vitalfärbung ganz anders als Lithionkarmin und Trypanblau. Dieser Farbstoff ist seit HEIDENHAINs Untersuchung von vielen Autoren, namentlich von CHRONSZEWISKY, PAULINSKY, WITTICH, LINDEMANN, LITTEN, RIBBERT, ARNOLD, FISCHLER u. a. zur vitalen Färbung erfolgreich benutzt worden. Diese Autoren untersuchten dabei hauptsächlich die Niere, um die feinere Struktur der Epithelzellen darzustellen und den sekretorischen Vorgang des Farbstoffes genauer zu studieren. Auch KIYONO und KIKUCHI untersuchten die Ausscheidung dieses Farbstoffes aus der Niere und Leber, und zwar teilweise auch in Kombination mit der vitalen Karminfärbung. Unsere Resultate wurden von mir unter der Leitung von ASCHOFF nochmals nachgeprüft, und ich habe das Folgende bestätigen können:

Indigokarmin la optimum (reines indigoschwefelsaures Natron) wurde bei Zimmertemperatur in destilliertem Wasser gelöst und nach der Filtration zur Injektion verwandt. Die Farbstoffflüssigkeit wurde beim Hund in die Vena jugularis oder in die Vena femoralis, beim Kaninchen in die Ohrvene injiziert.

Bei der Fixierung und Herstellung der Schnitte darf man die Präparate nicht mit Wasser in Berührung bringen, da das Indigokarmin in Wasser äußerst leicht löslich ist. Dünne (ungefähr 2 bis 4 mm dicke) Organstücke der Niere und Leber wurden sofort nach dem Tode der Tiere exzidiert und in absolutem Alkohol oder in Aceton fixiert. Die Fixierflüssigkeit wurde stündlich gewechselt, nach 2—20 Stunden wurden die Schnitte in Celloidin eingebettet.

Die Präparate wurden in 95—97-proz. Alkohol konserviert und nach 24—48 Stunden in 5—12 mm dicke Stücke geschnitten. Auch die Schnitte werden in 95—97-proz. Alkohol konserviert. Als Kontrastfärbung habe ich alkoholische Eosin-, Gentianaviolett- oder Bismarckbraunlösung benutzt.

B.

Die Ausscheidung von Indigokarmin durch die Nieren wurde von vielen Autoren, insbesondere von HEIDENHAIN genau untersucht. In dem Lumen der Harnkanälchen tritt der Farbstoff teils in körnigen amorphen Massen, teils in Form blauer Kristalle auf, außerdem wird das Protoplasma und der Kern der Epithelzellen in

den Hauptstücken blau gefärbt und die Stäbchenstruktur tritt als blauer Streifen deutlich hervor. Eine Untersuchung über die Nierensekretion mit Mischungen von Lithionkarmin und Indigokarmin wurde von RIBBERT vorgenommen.

Zur Injektion habe ich gleiche Dosen von 5-proz. Lithionkarmin und gesättigter Indigokarminlösung vor dem Gebrauch gemischt und in die Venen von Kaninchen oder Hunden injiziert. $^1/_2$ bis $1\,^1/_2$ Stunden nach der Injektion wurden die Tiere getötet. Man sieht in den Lumen der Harnkanälchen rote oder blaue oder beide Farbstoffe gemeinsam auftreten. Große Mengen der Farbstoffkörner oder der Zylinder treten in den Schleifen, Schaltstücken und auch in den Sammelröhren infolge der Ueberfüllung ihres Lumens auf, während die übrigen gewundenen Abschnitte weniger stark angefüllt sind. Merkwürdig sind die Kristalle aus Indigokarmin in den Schleifen und Schaltstücken, wo sie dicker und plumper als in den Hauptstücken sind. Beide Farbstoffniederschläge kommen nun auch in sehr verschiedener Weise gemischt vor. In größerer Ausdehnung betroffene Kanäle zeigen streckenweise Karmin und daneben indigoschwefelsaures Natron. In anderen liegen beide Farbstoffe durcheinander gemischt. Manchmal sieht man in den Lumina kristallinische blaue Massen und ringsherum Karmin, welches an der Außenwand des Stäbchensaumes liegt. Auch kommen die Niederschläge umgekehrt vor, so daß blaue Körner in den Epithelien liegen und der Kanal mit rotem Inhalt gefüllt ist.

Der Bürstensaum ist in den proximalen Abschnitten der Hauptstücke, mehr oder weniger deutlich, als strukturloser Saum zu erkennen. In den distalen Abschnitten hat das Karmin diesen Besatz gerötet und es erscheinen in dem zerfetzten Saum unregelmäßig feine oder grobe Körner oder auch körnig streifige Einlagerungen von Karmin. Dementsprechend hat Indigokarmin den Bürstenbesatz der distalen Abschnitte der Hauptstücke blau gefärat. Man sieht aber auch manchmal in dem blauen Saum einige rote Körner.

In den proximalen Abschnitten der Hauptstücke findet sich eine äußerst zarte, fein granulierte Karminfärbung innerhalb der Epithelien, die nach ihrer ganzen Anordnung der Stäbchenstruktur zu entsprechen scheint und wohl als Anfang der im späteren Stadium beobachteten Stäbchenfärbungen anzusprechen ist. In den mehr distalen Abschnitten der Hauptstücke werden die Granula immer feiner und spärlicher und verschwinden schließlich ganz. Nur Indigokarmin bläut das Protoplasma und den Kern der ebenerwähnten Epithelien.

Meine mikroskopischen Befunde bestätigten im wesentlichen die von RIBBERT, wonach das Karmin und Indigokarmin im isolierten Zustande teils aus verschiedenen Abschnitten der Harnkanälchen, teils auch aus denselben Abschnitten ausgeschieden werden kann. In dieser Ausscheidungsperiode treten zahlreiche Farbstoffniederschläge in den sogenannten Resorptionsabschnitten des Harnkanälchensystems auf. Die Tatsache bestätigt auch die Behauptung von ASCHOFF und SUZUKI, daß das Nierensystem in drei Abschnitte zerlegt werden muß, in den Glomerulusfilterapparat, wo die Ausscheidung der Harnflüssigkeit und des in ihr gelösten Farbstoffes erfolgt, in den sekretorischen Harnkanälchenabschnitt, durch welchen gleichfalls eine Ausscheidung gelöster Farbstoffe vor sich geht, und den Resorptionsabschnitt, in welchem keine Ausscheidung des Farbstoffes seitens der Epithelien mehr beobachtet werden kann, in dem vielmehr eine Eindickung und eine hyalinkörnige Zylinderbildung stattfindet. Von der Ausscheidung des gelösten Farbstoffes, die relativ schnell vor sich geht, ist die allmählich erfolgende Speicherung des Farbstoffes in den echten Granula, wie sie von ASCHOFF, SUZUKI und BAEHR beschrieben wurde, scharf zu trennen. Die erwähnten mikroskopischen Befunde entsprechen somit der Ausscheidungsphase der Niere, da trotz zahlreicher Niederschläge innerhalb des Kanälchenlumens sehr wenige Farbstoffeinlagerungen in den Nierenepithelien zu sehen sind.

Eine ausgesprochene Granulafärbung des Karmins kommt nach ASCHOFF und SUZUKI erst 24 Stunden nach der Injektion in die Nierenepithelien zustande. Die Indigokarminspeicherung der Nierenepithelien erreicht jedoch sehr früh ein Maximum, so daß die Nierenepithelien schon einige Stunden nach der intravenösen Injektion intensiv blau gefärbt sind. 24 Stunden nach der Injektion wird das Indigokarmin zum größten Teil aus dem tierischen Organismus ausgeschieden. Indigokarmin färbt die Nierenepithelien deswegen rascher und verschwindet früher aus dem Tierkörper. Somit ist es unmöglich, eine elektive Färbung der Nierenepithelien durch die Einverleibung der gemischten Lösung der beiden Farbstoffe zu erreichen.

Ich injizierte deswegen zuerst einem Kaninchen, und zwar 4 Tage lang, 6 ccm Karmin. Am 5. Tage bekam das Kaninchen 12 ccm kaltgesättigte Indigokarminlösung injiziert, nach 2 Stunden wieder 15 ccm Indigokarmin. Das Tier wurde 1 Stunde nach der letzten Injektion getötet. Die roten Karminkörner verteilen sich regelmäßig in den Hauptstücken, sowie auch in den Anfangs-

gebieten der dünnen Schleifenschenkel, wie auch ASCHOFF und SUZUKI bei der vitalen Nierenfärbung beobachteten. Außerdem färbt sich das Protoplasma der Nierenepithelien der Hauptstücke diffus blau und der Kern derselben intensiver blau, während diese Blaufärbung allmählich in den distalen Abschnitten der Hauptstücke abblaßt und schließlich in den absteigenden Schenkeln der Schleifen überhaupt verschwindet. Die Stäbchen erscheinen in den proximalen und distalen Abschnitten der Hauptstücke als blaue Streifen, welche im Basalteil der Zellen liegen und bis in die Höhe des Kerns reichen. In den distalen Abschnitten stellen diese blauen Gebilde mehr unregelmäßige klumpige Gebilde dar. Die langen und dicken stäbchenförmigen Einlagerungen von Indigokarmin bedecken stellenweise die roten Karmingranula und außerdem sieht man in den Epithelien der Ductus papillares und der Schaltstücke, wo die Farbstoffzylinder während längerer Zeit stecken geblieben sind, gelegentlich einige rote und blaue Körner, deren Entstehung wahrscheinlich durch Resorption seitens der Epithelien an den betroffenen Stellen zu erklären ist. Auf diese Weise kann man also schöne Färbungen mit beiden Farbstoffen erzielen, ohne daß die beiden Farben dabei von ihren Eigentümlichkeiten der Vitalfärbung verlieren.

PAPPENHEIMS und FUKUSHIS Angabe, wonach nur in den Epithelien der geraden Harnkanälchen entweder nur rote oder nur blaue Farbkörner auftreten sollen, kann ich also nicht bestätigen.

C.

Die Ausscheidung von Indigokarmin in der Leber zeigt je nach der Tierspecies außerordentlich große Verschiedenheiten. Die Lebern vom Meerschweinchen, Kaninchen und Huhn färben sich nach der Injektion von Indigokarmin nur schwach bläulich, während sie sich bei der Katze und insbesondere beim Hund durch prachtvolle blaue Färbung auszeichnen.

In den mikroskopischen Präparaten der erstgenannten Tierarten sieht man in ganz geringfügiger Menge fädige oder körnige blaue Farbstoffklumpen in den Lumina der großen Gallengänge, während eine Blaufärbung der Gallenkapillaren fast vollständig fehlt. Die Tiere sind deswegen für die Untersuchung der vitalen Indigokarminfärbung nicht geeignet.

Im Gegenteil wird der Farbstoff reichlich aus der Hundeleber ausgeschieden und das Maximum der Ausscheidung ist in 1—2 Stunden nach der Injektion erreicht.

Bei der Untersuchung habe ich zuerst den Hund mit Chloroform narkotisiert. Die Narkose wurde bis zum Tod des Tieres fortgesetzt.

Die Gallenkapillaren treten als blaue, schmale, verzweigte oder manchmal dichotomisch geteilte Streifen zwischen den einzelnen Leberzellen oder Zellbalken hervor, welche nach der Kontrastfärbung mit Eosin hauptsächlich intracellulär zu finden sind. Das Bild der Gallenkapillaren stimmt mit dem überein, welches man bei spezifischen Gallengangsfärbungen beobachtet. Das eingeführte Indigokarmin wird somit aus den Gallengängen sezerniert und füllt die Gallenkapillaren aus.

Diese blauen Gallenkapillaren sind jedoch merkwürdigerweise niemals in einem Acinus gleichmäßig verteilt, sondern sie sind gewöhnlich nur in einigen Bezirken desselben zu finden, was sogar in ein und demselben Fall in den verschiedenen Leberläppchen verschieden sein kann. In vielen Leberläppchen sind die Gallenkapillaren in der peripheren Zone und im zentralen Teil häufiger, seltener dagegen in der intermediären Zone zu sehen, während sie im übrigen Teil als schmale blaue Streifen undeutlich resp. überhaupt nicht mehr wahrnehmbar sind. Die Leberzellen sind somit innerhalb eines Läppchens nicht funktionell gleichwertig, da die Ausscheidung des Farbstoffes nicht überall gleichmäßig stattgefunden hat.

Die Leberzellen und Sternzellen bleiben trotz energischer Indigokarminsekretion vollständig ungefärbt. Der Farbstoff muß in die Galle übergehen, ohne in den Drüsenzellen zurückgehalten zu werden. Daß das Fehlen von Farbstoffgranula in den Glomeruli und den Zellen der Hauptstücke der Niere nun keineswegs gegen die Möglichkeit einer Ausscheidung durch diese Teile des Systems spricht, wurde schon von Suzuki bei der Karminausscheidung und von Baehr bei der Hämoglobinausscheidung der Niere behauptet. Somit ist die Behauptung von Aschoff und Suzuki, wonach die karminspeichernden Granula der Nierenepithelien mit der eigentlichen Sekretion des Farbstoffes nichts zu tun haben, auch für die Leber bestätigt.

Jedenfalls ist es sicher, daß die Indigokarminsekretion aus der Leber nicht einfach als Osmose angesehen werden darf, sondern die spezifische Funktion der Drüsenzellen muß dabei eine große Rolle spielen. Das Blutplasma enthält eine geringere Prozentzahl des Indigokarmingehaltes als die Galle, da der Farbstoff in den Gallenkapillaren als blaue Streifen sezerniert wird, trotzdem das

Blutplasma der Leberkapillaren nur schwach bläulich aussieht. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die übrigen Drüsen eines Hundes, z. B. die Speicheldrüsen und das Pankreas und andere Drüsen, sich niemals in so hohem Grad wie die Leber an der Farbstoffsekretion beteiligen. Beim Kaninchen und Meerschweinchen sezernieren die Leberzellen den Farbstoff nur in äußerst geringeren Mengen, auch wenn er wiederholt injiziert wird. Diese Tatsache wird durch die folgende Untersuchung bestätigt, da das Indigokarmin aus den geschädigten Leberzellen nicht ausgeschieden wird.

Zur Untersuchung benutzte ich mehrere Hunde, bei denen Teile der Leber durch Glühhitze oder durch Terpentinölinjektionen nekrotisiert wurden. In verschiedenen, 1—4-tägigen Pausen nach der Operation wurden die Indigokarmininjektionen von je 10—15 ccm pro Kilo vorgenommen. Autoptisch wird die Blaufärbung in der Umgebung der nekrotischen Partien immer blasser, bis sie schließlich im Zentrum der Nekrose ganz verschwunden ist.

Die mikroskopischen Befunde dieser Fälle sind dadurch charakterisiert, daß die blauen Gallenkapillaren in dem nekrotischen Gewebe vollständig fehlen, während sie in der umgebenden Degenerationszone mehr oder weniger deutlicher geworden sind. In den periphersten Teilen der Degenerationszone ist die Struktur der Gewebszellen bei der Eosin- oder Gentianaviolettfärbung zumeist gut erhalten, trotzdem in den Gallenkapillaren fast gar kein blauer Farbstoff mehr zu finden ist. 3—4 Tage nach der Operation werden die Leberzellen mit zahlreichen Fettkügelchen durchsetzt und der Kern derselben färbt sich oft nur noch schwach durch Gentianaviolett oder Bismarckbraun. Diese gequollenen Leberzellen treten in dem peripheren Teil der Herde in geringer Anzahl auf, wo die blauen Gallenkapillaren als schmale blaue Streifen auftreten. In dieser peripheren Schicht der Nekrose färbt sich der Kern der KUPFFERschen Sternzellen schwach bläulich, während die abgestorbenen Leberzellen stets ungefärbt bleiben.

D.

Ich habe festgestellt, daß das Lithionkarmin in granulärer Form in den Leberzellen und KUPFFERschen Sternzellen abgelagert wird. Man könnte daher annehmen, daß bei der Doppelfärbung das Lithionkarmin einerseits in granulärer Form eine elektive Färbung der Gewebszellen, Indigkarmin andererseits eine Blaufärbung der Gallenkapillaren hervorruft. Diese Vermutung konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Ich narkotisierte mehrere Hunde. Nach der Laparotomie injizierte ich abwechselnd oder gemischt die beiden Farbstoffe in die Schenkelvenen. Alle 10 Minuten beobachtete ich die Leber durch die Operationswunde. Diese Hunde wurden in verschiedenen Pausen in $^1/_4$—5 Stunden getötet. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß der blaue Farbstoff nur in geringer Menge in die Lumina der Gallengänge ausgeschieden worden ist. Wenn man irgendwo eine Nekrose der Gewebszellen erzeugt, färben sich die abgestorbenen Zellen durch das Karmin diffus rot, was ich schon früher beschrieben habe, während die Gallenkapillaren immer ungefärbt bleiben. Wenn man nun im voraus einen Hund während 2—3 Tagen die Lithionkarminlösung, und am letzten Tage das Indigokarmin injiziert, so sieht man die granuläre Karmineinlagerung in den Leberzellen und KUPFFERschen Sternzellen; die blauen Gallenkapillaren sind jedoch noch immer sehr undeutlich. Die vitale Doppelfärbung bietet keine besonderen Vorteile vor der Indigokarminfärbung, da die Indigokarminsekretion aus der Leber des Hundes durch die Karmininjektion frühzeitig beeinträchtigt wird und die Gallenkapillaren überhaupt nicht sichtbar werden. In einigen Fällen, welche 1—2 Stunden nach der Einverleibung der gemischten Lösung getötet wurden, sieht man gar keine granuläre Karmineinlagerung, weder in den Leberzellen noch in den KUPFFERschen Sternzellen aber auch keine Färbung der Gallenkapillaren. Die Leberzellen werden durch Karmininjektion in ihrer Farbstoffsekretion umgestimmt, bevor die Farbkörner in den Zellen auftreten können.

D. Makrophagen und Lymphocyten.

Der Name der Makrophagen, d. h. zellige Elemente, die andere zu phagocytieren vermögen, ist bekanntlich von METSCHNIKOFF in die Literatur eingeführt worden. Er teilte sie nach der Oertlichkeit ihres Vorkommens in zwei Arten ein: eine fixe Makrophagenart (der Milz, der Endothelien und des Bindegewebes) und eine andere freie (des Blutes und der Lymphe). Die fixen und freien Makrophagen sind einander aber so ähnlich, daß eine Differenzierung kaum möglich ist. Dagegen versteht man unter Mikrophagen nach den später angeführten pathologisch-anatomischen Untersuchungen speziell granulierte Leukocyten mit einem polymorph gestalteten Kern.

Seitdem die COHNHEIMsche Theorie von der Auswanderungsfähigkeit der farblosen Blutelemente aus der Gefäßbahn sich allge-

meine Geltung verschafft hatte, sah man eine Zeitlang alle Zellen des Exsudates nunmehr als emigrierte Leukocyten an. Diese einseitige Auffassung wurde von vielen Autoren geteilt. Doch schon auf dem Berliner internationalen Kongreß im Jahre 1890 äußerten sich drei Referenten, F. MARCHAND, ZIEGLER und GRAWITZ übereinstimmend dahin, daß emigrierte Leukocyten und in loco präexistierende Zellelemente an der Zusammensetzung der Gesamtmasse der Exsudatzellen beteiligt seien. Die emigrierten Leukocyten, welche den polymorphkernigen Leukocyten EHRLICHs oder den Mikrophagen entsprechen, nehmen die entzündungserregenden kleinen Partikelchen in sich auf, um den Entzündungsherd zu säubern. Diese Auffassung ist durch weitere Untersuchungen bestätigt und als unanfechtbar erwiesen. Dagegen harrte die Frage der einkernigen Zellen, namentlich diejenige der mononukleären Makrophagen immer noch definitiver Lösung, trotz erschöpfender Untersuchungen vieler Autoren (MAXIMOW, MARCHAND, WEIDENREICH und ihrer Schüler).

Gerade in diesem Jahre haben auf dem Pathologenkongreß zu Marburg MARCHAND über Herkunft und Schicksal der Lymphocyten, und C. STERNBERG über die Rolle der Lymphocyten bei chronischen infektiösen Entzündungen referiert. Gestützt auf die Resultate meiner Untersuchungen kann ich ebenfalls nur behaupten, daß die Lymphocytenfrage noch nicht erschöpfend gelöst ist. Es ist fast unmöglich, die Meinungen so vieler Autoren, die in so langer Zeit zu den verschiedensten Resultaten über die Lymphocyten und Makrophagen kamen, kurz zusammenzufassen.

Schon bei der ersten Frage über die Beziehung der Makrophagen zu Blut- und Lymphzellen gehen die Meinungen weit auseinander. EHRLICH trennte seine „großen mononukleären Leukocyten“ von anderen kleinen ungranulierten Elementen, seinen „Lymphocyten“, ab und brachte sie durch Vermittlung der „Uebergangsformen“ in die Reihe der granulierten Blutzellen. Nach EHRLICH stammten die großen mononukleären Leukocyten aus dem Knochenmark und bildeten mit den Uebergangsformen und polynukleären neutrophilen Leukocyten zusammen eine kontinuierliche Reihe, deren morphologische Eigenschaften ohne scharfe Grenze ineinander übergingen. TÜRK und NAEGELI betrachteten die Uebergangsformen zusammen mit den großen Mononukleären als besondere Leukocytenform und trennten sie von den Makrophagen, welche nach ihnen Lymphocyten oder Endothelzellen waren. PAPPENHEIM hingegen hielt die Aufstellung einer kontinuierlichen

Reihe von den Lymphocyten zu den großen Mononukleären und den Uebergangsformen für möglich und reihte die Makrophagen unter die Monocyten ein.

Andere Autoren, welche die Makrophagen von den Blutelementen herleiteten, deuteten sie als „große mononukleäre Leukocyten“ oder als herangewachsene Lymphocyten. Nach HELLY beteiligen sich Endothelzellen und Bindegewebszellen nicht an der Bildung der Makrophagen, sondern gehen nach der Ablösung von ihrem Zellverbande zugrunde. Die mononukleären Leukocyten und kleinen Lymphocyten entwickeln sich durch fortwährendes Wachstum, die vollständig zusammenhängende Formenreihe durchlaufend, zu den Makrophagen. WOLFF, TORDAY, ALMKVIST, REIMBACH u. a. vertraten mit HELLY ähnliche Anschauungen. Andere Autoren nahmen übereinstimmend an, daß die Makrophagen den großen Mononukleären des Blutes und der Lymphe äquivalent seien und somit die letztgenannten Zellen zur Bildung der Makrophagen dienten.

Die „histiogene Theorie“ der Entstehung der Makrophagen ist von vielen Autoren diskutiert und teilweise auch aufrecht erhalten worden. Zu den histiogenen Makrophagen gehören RANVIERS Klasmatocyten, MAXIMOWS ruhende Wanderzellen, MARCHANDS Adventitiazellen, welche einen Bestandteil des normalen Bindegewebes bilden und mehr oder weniger von den Fibroblasten abweichen. Es scheint mir heute zweifellos, daß diese wandernden Bindegewebselemente ohne weiteres zu den Makrophagen der Exsudate sich umwandeln (RANVIER, CORNIL, DOMINICI, BEATTIE, MAXIMOW, BORST, WEIDENREICH, SCHOTT, DOWNEY, TSCHASCHIN usw.). Gleichzeitig identifizieren diese Autoren die wandernden Makrophagen zum Teil oder ausschließlich mit den Lymphocyten des Blutes und der Lymphe. Die Lymphocyten entwickeln sich nach ihnen durch fortwährendes Wachstum zu den Makrophagen (RANVIER, CORNIL, RENAUT, RUFFER, GULLAND, BEATTIE, BORST, MAXIMOW, BABKINA, WEIDENREICH, SCHOTT usw.). Die Makrophagen vermögen andererseits durch fortgesetzte Teilung kleine Lymphocyten zu bilden (CORNIL, RANVIER, MARCHAND, DOMINICI, BEATTIE, WEIDENREICH, SCHOTT, DOWNEY usw.). Die genannten Autoren stellten durch gewöhnliche hämatologische Untersuchungsmethoden ähnliche Eigenschaften der Lymphocyten und der Makrophagen fest, und demnach sollten die beiden Zellarten durch ihr ungranuliertes basophiles Protoplasma und ihren mononukleären Kern sich auszeichnen und wegen der Aehnlichkeit der Zellformen zu ein und derselben Art gehören.

Ohne auf Einzelheiten der Literatur einzugehen, möchte ich nur hervorheben, daß WEIDENREICH und DOWNEY sich mit der Makrophagenbildung in Milz und Lymphdrüse sehr eingehend beschäftigten und die umfangreiche bisher erschienene Literatur zusammenstellten. Da ihre Tabelle ganz kurz und übersichtlich ist, will ich sie zum Vergleich der völlig verschiedenen Meinungen so vieler Autoren hier wiedergeben. Es heißt dort:

„1. a) Lymphocyten stammen nur von primären Wanderzellen ab: SAXER. b) Lymphocyten stammen nur von Retikulumzellen ab: RIBBERT, BAUMGARTEN.

2. Die großen mononukleären Zellen und die Lymphocyten des Peritonealexsudates sind auch Abkömmlinge fixer Zellen des Netzes und des Mesenteriums: CORNIL, RANVIER, MARCHAND, DOMINICI, BEATTIE, WEIDENREICH, SCHOTT, DOWNEY.

3. Die Makrophagen des adenoiden Gewehes stammen vom Retikulum: SCHUHMACHER, THOMÉ, DOMINICI, HELLY.

4. a) Die großen mononukleären Makrophagen sind ausschließlich lymphocytärer Herkunft: RUFFER, GULLAND. b) Die großen Mononukleären entwickeln sich aus Lymphocyten: RUFFER, GULLAND, BEATTIE, BORST, BLUMENTHAL, MAXIMOW, MORAWITZ und REHN, WEIDENREICH, ROWLEY, BABKINA. c) Die großen Mononukleären stammen von Lymphocyten und von fixen Zellen: BEATTIE, WEIDENREICH, SCHOTT, MARTINOTTI. d) Die großen Mononukleären sind Abkömmlinge von adventitiellen Zellen: MARCHAND. e) Die großen Mononukleären sind Abkömmlinge von Lymphocyten und adventitiellen Zellen: BORST. f) Die großen Mononukleären sind Abkömmlinge von Lymphocyten und „ruhenden Wanderzellen“, und die mononukleären „Polyblasten“ solche von Lymphocyten und fixen Zellen: MAXIMOW, BABKINA.

5. Die Makrophagen umfassen zwei Gruppen, die des Blutes und die des Gewebes: DOMINICI, HELLY“.

Nach Anwendung der vitalen Färbung erscheinen diese Verhältnisse noch komplizierter, da alsdann die mononukleären Wanderzellen des Gewebes und des Blutes in zwei Zellgruppen zerfallen. Will man also den Uebergang von einer Zellart zu einer anderen als möglich behaupten, so muß man zuerst die vital gefärbte Granulation der Zellen genauer berücksichtigen, da die Granula mit der Genese der Zellen im engsten Zusammenhang stehen.

Wie ich im vorhergehenden Kapitel ausgeführt, habe ich nach intravenösen Karmineinspritzungen beim sonst gesunden Tiere das reichliche Auftreten der Bluthistiocyten gesehen, deren Kern und

Protoplasma in morphologischer Hinsicht eigentümliche Strukturen aufweisen. Diese Histiocyten machen einen Teil der großen Mononukleären und der Uebergangsformen aus, und der Gedanke, daß es sich um große Lymphocyten handeln könne, lag sehr nahe. Dagegen sprach der Umstand, daß sie im Inhalt des Ductus thoracicus nur in geringer Anzahl gefunden werden, während die darin vorhandene Hauptmasse der kleinen und großen Zellen ganz frei von der Karminspeicherung war. Auch pflegen die Lymphocyten und Lymphoblasten der Lymphdrüse und der Milz selbst keine Karminspeicherung aufzuweisen. Unter den großen Mononukleären, welche von einigen Autoren den Granulocyten, von anderen den Lymphocyten angereiht worden sind, gibt es also eine besondere Zellart der Blutelemente, nämlich die Histiocyten. Das schwach basophile mit Karminkörnern angefüllte Protoplasma und der große hellgefärbte bohnen-, nieren-, sogar hufeisenförmige, exzentrisch gelagerte Kern der Histiocyten sind die Unterscheidungsmerkmale den kleinen und großen Lymphocyten gegenüber. Andererseits läßt sich zeigen, daß die Histiocyten nicht der myeloischen Zellreihe angehören, da sie der Oxydasereaktion gegenüber sich negativ verhalten und die myeloischen Zellen des Knochenmarkes keine Karmingranulierung zeigen. Die Beantwortung der Frage, ob es bei den Histiocyten sich nur um eine vorübergehende Funktion der Zellen während der Durchströmung handelt, kann man natürlich bloß durch die Untersuchung des Blutes geben, da die verschiedenartigen Zellelemente im Blut selbstverständlich ohne bestimmte Anordnung nebeneinander liegen.

Die genauere Untersuchung über das regionäre Vorkommen dieser Zellen bringt einen Hinweis auf ihre Herkunft. Sie treten nach der Karminspeicherung im Venenblut in großer Anzahl aus der Milz, der Leber und dem Knochenmarke aus. Die histologische Untersuchung dieser Organe ergibt mit größter Sicherheit, daß es im wesentlichen sich ablösende Endothelien, aber auch die sich bei der Karminspeicherung ganz gleich verhaltenden Milzpulpazellen (Splenocyten) sind, welche hier nach Loslösung und Abrundung als neues Element in die Blutbahn eintreten. Die Gefäßendothelien der Nebenniere beteiligen sich höchstwahrscheinlich auch an der Histiocytenbildung.

Die Tatsache, daß die Pulpazellen und Endothelzellen der Milz mit den Retikuloendothelien der Lymphdrüsen in sehr nahen Beziehungen stehen, wurde schon von manchen Autoren, insbesondere neuerdings von WEIDENREICH durch seine Untersuchungsreihe von

blutbildenden und blutzerstörenden Organen bestätigt. Jedenfalls bringen diese Befunde einen weiteren Beweis dafür, daß neben den Leukocyten und Lymphocyten noch eine besondere Zellart im Blut vorhanden ist, die von den eigentümlichen fixen Zellen, bzw. aus den Retikulum- und Endothelzellen der blutbildenden Organe (Milz, Leber, Knochenmark etc.) stammt. Da aber auch ein großer Teil der Wanderzellen des Netzes und des Bindegewebes, so z. B. die adventitiellen Zellen MARCHANDs, die rhagiokrinen Bindegewebszellen RENAUTs, Klasmatocyten RANVIERs, die ruhenden Wanderzellen MAXIMOWs völlig gleichartige Färbbarkeit für das Karmin zeigen, so ist auch ein physiologisches Uebertreten dieser Zellen in die venöse Blutbahn nicht ausgeschlossen. Die Untersuchung der Zellarten im Ductus thoracicus belehrt uns jedoch, daß nur ein geringer Bruchteil der Histiocyten aus den lymphatischen Apparaten und der Wanderzellen des Bindegewebes durch die Lymphbahnen dem Venenblut zugeführt wird. Immerhin fordern diese Beobachtungen dazu auf, der Frage der endothelialen Genese der großen Mononukleären erneute Aufmerksamkeit zuzuwenden, und tatsächlich muß man ihrer Bildungsstätte nach drei Arten von weißen Blutkörperchen im Blut unterscheiden:

a) Die Myeloleukocyten, welche wiederum in die Myeloblasten, Myelocyten und Leukocyten im engeren Sinne zerfallen.

b) Die Lympholeukocyten mit ihren Untergruppen der Lymphoblasten und Lymphocyten.

c) Die Histio- oder Endothelioleukocyten, die man auch kurz als „Endotheliocyten“ oder, wenn man die nahe Verwandtschaft dieser Endothelien zu den beständigen Bewohnern des Bindegewebes, den Klasmatocyten, den adventitiellen Zellen etc. berücksichtigt, auch kurzweg als „Histiocyten“ bezeichnen kann.

Die fixen mütterlichen Zellen der freien Histiocyten zeigen immer ein eigentümliches Granuloplasma, trotzdem die Intensität der Karmingranulierung je nach den Zellen verschieden ist. Die KUPFFERschen Sternzellen, die Deckzellen des Randsinus der Lymphdrüsen, die Deckzellen der Milzsinus und der Knochenmarkkapillaren (auch der Nebenniere), die Klasmatocyten des Bindegewebes zeichnen sich durch lebhafte Karmingranulierung aus, während die Retikulumzellen der Lymphdrüse und Milz geringfügige Karmingranulierung aufweisen. Bei der Abrundung und Loslösung werden die roten Körnchen oft zahlreicher und zum Teil gröber, sind also dichter über das Protoplasma verteilt. Merkwürdig ist, daß die freien Histiocyten sich mitotisch

vermehren und die Mitosen auch unter pathologischen Zuständen in fixen histiocytären Zellen aufgefunden werden. Die Karmingranulation wird durch Mitose im wesentlichen nicht beeinflußt, trotzdem die groben tropfenförmigen Granula augenscheinlich mehr oder weniger ihrer Anzahl nach abnehmen. Die Karmingranulation zeigt somit einen genetischen Zusammenhang der Histiocyten mit bestimmten fixen Zellarten, welche durch mitotische Teilung wieder gleichartige rot granulierte Zellen produzieren.

Die Lymphocyten, welche namentlich in den Follikeln der lymphatischen Apparate und im interfollikulären Gewebe derselben ihre volle Entwicklung erreichen und alle Uebergänge von den kleinen Formen bis zu den großen erkennen lassen, bleiben vollständig ungekörnt. Bei der Mitose bleiben sie auch durch das Karmin ungefärbt.

Unterstützung findet diese Anschauung darin, daß die vitale Karminfärbung eine besonders geeignete Methode für die feinere Differenzierung der Nierenzellen ist, da die Epithelzellen bestimmter Harnkanälchenabschnitte, wie schon RIBBERT, ARNOLD, besonders SUZUKI unter der Leitung von ASCHOFF durch Untersuchung feststellten, eine regelmäßige Anordnung der Karmingranulation aufweisen, während die Epithelzellen anderer Harnkanälchenabschnitte davon frei bleiben.

Andere Trennungsmerkmale der lymphocytären und histiocytären Zellen liegen in ihrer Funktion. Schon die seßhaften Mutterzellen der Histiocyten besitzen phagocytäre Eigenschaften, welche nach der Ablösung bei den isolierten Histiocyten immer deutlicher werden. Die literarischen Angaben darüber, daß die großen Mononukleären ausgesprochene Phagocyten sind, habe ich schon im Kapitel A. IV. angeführt. Dem entspricht der Befund im Kapitel B., daß die Bluthistiocyten nach der intravenösen Injektion von Tuschepartikelchen mit einer kolossalen Menge dieser schwarzen Körnchen sich beladen. Die Histiocyten sind somit im fixen und im freien Zustand eine ausgesproche Phagocytenart. Die Lymphocyten hingegen in allen Stadien ihrer Entwicklung (d. h. große und kleine Lymphocyten der Follikel und des interfollikulären Gewebes) bleiben stets frei von phagocytierten Partikelchen. Dieser Unterschied gilt jedoch nicht für die Abtrennung zwischen den histiogenen und myeloischen Elementen, da die polynukleären Leukocyten an der Aufnahme von feinen Stäubchen oder Bacillen teilnehmen.

Aehnliche Verhältnisse beobachtete neuerdings ANITSCHKOW, welcher über die Cholesterinfütterung des Kaninchens Unter-

suchungen anstellte. Die Cholesterintröpfchen wurden dabei in den Retikuloendothelien der hämatopoetischen Organe, welche den seßhaften Mutterzellen der Histiocyten entsprechen, nachgewiesen, während sie in den Leukocyten und typischen Lymphocyten vollständig fehlten. Dabei ist wahrscheinlich das Cholesterin im Blutplasma des Tieres in kolloidaler Lösung suspendiert. Ob es sich bei dieser Cholesterinaufnahme der Zellen um eine einfache Phagocytose handeln kann, oder ob andere komplizierte Vorgänge hierbei eine Rolle spielen, läßt sich heute noch nicht sagen.

Weitere Beweise gegen die Identität der Histiocyten und Lymphocyten lieferte die Betrachtung pathologischer Veränderungen. Wenn Krankheitsprozesse in histiocytenbildenden Organen (Leber, Milz, Lymphdrüse, Netz, Knochenmark etc.) auftreten, liefern die seßhaften Mutterzellen durch Abrundung und Loslösung die isolierten Histiocyten, welche als energische Makrophagen durch amöboide Bewegung in die Krankheitsherde einwandern. Der Vorgang der isolierten Histiocytenbildung ist von der normalen Histiocytenproduktion nicht wesentlich verschieden. Zu diesen histiocytären Makrophagen, welche von den in loco präexistierenden seßhaften Zellen herstammen, treten gleichartige Bluthistiocyten hinzu.

Im Anfang der Entzündung ist es manchmal möglich, wie Maximow etc. ausdrücklich betonte, die hämatogenen und histiogenen Histiocyten nach dem Größenunterschied voneinander abzutrennen, nämlich die Histiocyten, welche von den Klasmatocyten des Bindegewebes stammen, sind oft größer als diejenigen des Blutes. Hingegen kann man im serösen Gewebe und in der Milz, welche normalerweise zahlreiche kleine Histiocyten beherbergen, die beiden Histiocytenarten kaum unterscheiden. Im weiteren Verlaufe der Entzündung besteht ein Unterschied überhaupt nicht mehr. Beide Arten hypertrophieren auf den Entzündungsreiz hin und liefern durch Mitose die kleinere Form. Die Histiocytenlieferung der blutbildenden Organe tritt bei pathologischen Vorgängen viel deutlicher als im normalen Zustand hervor, indem von bestimmten fixen Zellen eine kollossale Menge histiocytärer Makrophagen produziert wird, welche in allen Beziehungen mit den Bluthistiocyten identisch sind.

Schließlich wuchern die Lymphocyten und Histiocyten bei pathologischen Zuständen nicht immer gleichzeitig. Bei der partiellen Resektion der Lymphdrüsen und der entzündlichen Neubildung des Bindegewebes erreichten die Lymphocyten und Plasmazellen erst im Narbenstadium ihre volle Entwicklung, während die

gewucherten Histiocyten zum größten Teil zugrunde gingen oder schon wieder in den Ruhestand zurückkehrten.

Bei der Injektion von Terpentinöl wird die Hyperplasie der regionären Lymphdrüsen hauptsächlich durch die Vermehrung der lymphocytären Zellelemente bedingt, die Histiocytenbildung dagegen ist nicht bedeutend gesteigert.

Die großen und kleinen Lymphocyten im follikulären Gewebe der Milz und der Lymphdrüse zeigen in den ersten Tagen nach der Resektion und Nekrose der betreffenden Organe keine bedeutende Wucherung und bleiben von der Karmingranulierung verschont, trotzdem sie nach MAXIMOW und seinen Schülern bei der aseptischen Entzündung des Bindegewebes sich in den ersten 24 Stunden, bevor eine Mitose stattgefunden, zu phagocytären Polyblasten umwandeln sollen. Bei diesen Versuchen werden die histiocytären Makrophagen von dem interfollikulären Pulpagewebe zahlreicher produziert, weil dort die Retikuloendothelien stärker angelegt sind als in den Follikeln selber. Die Tatsache, daß die Follikel der Milz und der Lymphdrüse unter gewissen pathologischen Zuständen mit dem Pulpagewebe oder dem interfollikulären Gewebe nicht immer proportional wachsen, so daß z. B. bei der Wucherung der Pulpazellen die MALPIGHIschen Körperchen oft außerordentlich reduziert oder ganz erdrückt werden, ist schon längst bekannt und von vielen Autoren bestätigt. Die Erklärung dieser Tatsache war nach den Autoren recht verschieden, da das Wesen der Pulpazellen und der Retikulumzellen noch nicht aufgeklärt ist. Nach der Untersuchung mittels vitaler Färbung scheint es kein Wunder mehr, daß die zwei verschiedenen Zellarten unter mannigfaltigen pathologischen Zuständen gegen allerhand Reize in ganz verschiedener Weise reagieren und bald die eine, bald die andere, oder gelegentlich beide Zellarten gleichzeitig proliferieren.

Typisch hierfür ist das Verhalten der KUPFFERschen Sternzellen, welche seit v. KUPFFERs Entdeckung als fixe Makrophagen allbekannt sind. Sie verwandeln sich im normalen Zustande und deutlicher noch bei verschiedenartigen pathologischen Bedingungen zu histiocytären Wanderzellen. Das Verhalten der Histiocyten studiert man besser in der Leber, als in der Milz und der Lymphdrüse, da die Leber eines normalen ausgewachsenen Kaninchens andere Blutelemente, insbesondere Lymphocyten, nur in geringer Menge enthält und darum eine Täuschung bei der Untersuchung kaum vorkommen kann. Eine Umwandlung der KUPFFERschen Sternzellen zu den durch das Karmin nicht granulierten Lymphocyten habe ich nirgends

gefunden. Während der Mitose der Sternzellen im fixen wie im freien Zustande sind die roten Körnchen dicht über das Zellprotoplasma verteilt. Die KUPFFERschen Sternzellen sind schon demzufolge eine besondere differente Zellart; eine weitere Umbildung zu den Lymphocyten ist nicht nachweisbar.

Auch die weiteren Schicksale der histiocytären Wanderzellen im entzündeten Herde sind sehr merkwürdig. Aus den Histiocyten entstehen durch Verschmelzung Riesenzellen. An der Bildung dieser Riesenzellen beteiligen sich alle Histiocyten der histiocytenbildenden Organe (Riesenzellen aus den Klasmatocyten bei der eitrigen und blanden Fremdkörperentzündung; die Riesenzellen aus den KUPFFERschen Sternzellen bei der Regeneration und Tuberkulose etc. der Leber; Riesenzellen aus den Pulpazellen bei der Regeneration und Tuberkulose der Milz; Riesenzellen aus den Retikulumzellen der Lymphdrüse bei der Regeneration und Tuberkulose). Somit besitzen die Histiocyten die eigentümliche Fähigkeit, Riesenzellen zu bilden, die noch als größere Zellsyncytien die energische Cytophagie beibehalten. Die Lymphocyten, Plasmazellen und die myeloischen Zellelemente, welche keine Karmingranula besitzen, zeigen auch keine Neigung zur Verschmelzung. Durch die fehlende Riesenzellenbildung sind sie von den histiocytären Zellen scharf abgegrenzt.

Während die histiocytären Riesenzellen eine vorübergehende Zellform sind und früher oder später nach dem Ablauf der Krankheitserscheinungen zugrunde gehen, liefert ein Teil der mononukleären Histiocyten stabile Gewebselemente. Sie wandeln sich nicht mehr zu Lymphocyten und Plasmazellen um, sondern sie bleiben im Narbengewebe in der klasmatocytenähnlichen Form des ruhenden Zustandes; ein Teil von ihnen ähnelt so sehr den Fibroblasten, daß, wie schon MAXIMOW berichtet, die beiden Zellarten sich kaum unterscheiden.

Trotzdem diese Scheidung zwischen kleinen Histiocyten und Lymphocyten, die schon von RENAUT auf Grund seiner vitalen und supravitalen Färbungen behauptet wurde, zutreffend ist und für die kleinen Histiocyten die Abstammung von den großen Histiocyten oder Klasmatocyten sich nachweisen läßt, so bleibt noch die viel schwierigere Frage offen, woher die Lymphocyten des Bindegewebes und die von ihnen abstammenden Plasmazellen einerseits und die großen Histiocyten andererseits herzuleiten sind. Alle Versuche, den Embryo intra vitam zu färben, sind mir mißlungen. Ich möchte annehmen, daß die Klasmatocyten, nämlich die histiocytären Wanderzellen, die konstanten Bewohner des normalen Bindegewebes,

welche schon im postfötalen Leben des Tieres einen seßhaften, im Gewebe präexistenten Zellkomplex bilden, insbesondere in den tâches laiteuses des serösen Gewebes sich mächtig entwickeln und fortwährend durch Teilung neue Zellen der gleichartigen Beschaffenheit liefern. Ob diese Zellen zu den Wanderzellen SAXERs gehören, welche nach ihm Leukocyten sind, die im Verlauf der Ontogenese an bestimmten Stellen des Gewebes wieder seßhaft wurden, oder ob sie sich aus undifferenzierten Blutzellen differenzieren (MARCHAND), oder schließlich den Endothelzellen der perivaskulären Lymphbahnen nahestehen, vermag ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls scheint für die Histiocyten festzustehen, daß sie nicht nur im reifen Tier, sondern schon frühzeitig im Bindegewebe des Embryo nachweisbar sind, sogar die Hauptmasse desselben ausmachen. Vielleicht sind sie identisch mit SAXERs primären Wanderzellen oder stammen wenigstens von ihnen ab (MARCHAND). Ob im embryonalen Leben auch die Lymphocyten und die Zellen myeloischer Reihe aus diesen primären Wanderzellen hervorgehen, ist noch nicht entschieden. Im extrauterinen Leben sind jedenfalls die Histiocyten und die Blutzellen der lymphatischen und myeloischen Reihe zu trennen. Will man nicht annehmen, daß die Zellen der Bindegewebsreihe (Endothelien, Histiocyten, Fibroblasten) durch indirekte Metaplasie die ihnen etwa embryonal verwandten lymphatischen und myeloischen Zellen je nach Bedürfnis produzieren können oder will man nicht an die Persistenz der fraglichen embryonalen Mutterzellen im perivaskulären Bindegewebe glauben, so muß man annehmen, daß die bei Entzündungen auftretenden lymphocytären und plasmacellulären Infiltrate des Bindegewebes entweder von ausgewanderten Lymphocyten oder von den nach RIBBERT normalerweise im Gewebe vorkommenden lymphocytären Elementen bzw. lymphatischen Gewebsanlagen stammen. Gegen ihre einfache Ableitung von den Histiocyten sprechen die oben angeführten Gründe.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Histiocyten zu den Fibroblasten und Endothelien in sehr nahen Beziehungen stehen. Seit der Aufstellung der Theorie von der Entstehung des Pleuroperitonealepithels von O. HERTWIG ist von vielen Autoren die innige Beziehung zwischen den Endothelzellen und Fibroblasten mit Sicherheit festgestellt worden. Auf der anderen Seite steht die Tatsache, daß das Pulpagewebe der Milz dem interfollikulären Gewebe der Lymphdrüse und die Follikel der ersteren den MALPIGHIschen Körperchen der letzteren analog gebaut sind, was neuerdings von WEIDENREICH bestätigt wurde. Nach diesem Autor finden sich

die gleichen Zellen, welche von anderen Autoren als Endothelzellen im Sinne einer die Blut- und Lymphräume begrenzenden Wandschicht angesprochen wurden, in den Retikulumzellen des eigentlichen Lymphoidgewebes, wie auch der Venen- und Lymphräume. Auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in diesem Jahre behauptete MARCHAND über die Entwicklung der Lymphdrüse: „Was die Entwicklung der Lymphdrüse anlangt, so sind alle neueren Forscher darüber einig, daß der erste Anfang aus geflechtartig angeordneten Lymphgefäßen besteht, die ein kavernöses Gewebe bilden (GULLAND, RANVIER, SAXER, JOLLY, F. SABIN u. a.). Das darin eingelagerte Mesenchymgewebe ist die eigentliche Stätte der Lymphocytenbildung. Während aber nach der Ansicht eines Teiles der Autoren die Mutterzellen der Lymphocyten (Lymphoblasten) den Lymphdrüsen von außen zugeführt werden und sich hier nur vermehren, läßt ein anderer Teil diese Elemente ganz oder teilweise aus den Zellen des Lymphdrüsengewebes, seien es nun Bindegewebs-(Retikulum-)Zellen oder Endothelien, hervorgehen. SAXER wies nach, daß in den embryonalen Lymphdrüsen von den ‚Stammzellen' (primären Wanderzellen) nicht bloß Lymphocyten, sondern auch Erythrocyten gebildet werden, die in die Blutbahn übertreten, außerdem Riesenzellen. Die Elemente des Retikulum hängen mit den Wandungen der Lymphräume zusammen und werden daher meist für gleicher Natur wie diese gehalten. Eine Verschiedenheit in der Auffassung besteht darin, daß die Lymphgefäßendothelien, wie wir sahen, von den einen für gleichwertig den Bindegewebszellen, von anderen für verschieden davon angesehen werden. Jedenfalls kann man eine Trennung zwischen Retikulumzellen und Bindegewebszellen nicht durchführen, um so weniger, als auch die Bildung von kollagenen Fibrillen in dem ursprünglich rein zelligen Retikulum nachgewiesen ist, während die Lymphsinus von Endothelzellen ausgekleidet bleiben." Die Retikuloendothelien der Lymphdrüse stehen also mit den Fibroblasten und gemeinen Lymphgefäßendothelzellen im nächsten Zusammenhang.

Ich muß bei dieser Gelegenheit hinzusetzen, daß die Klasmatocyten oder die adventitiellen Zellen in allen morphologisch-funktionellen Eigenschaften mit den Retikuloendothelien identisch sind. Diese Zellen entwickeln sich besonders stark in den „tâches laiteuses", trotzdem sie in letzteren Organen viel unregelmäßiger als die Retikuloendothelien der blutbildenden Organe angeordnet sind. Ich muß also mit WEIDENREICH betonen, daß das normale Bindegewebe mehr oder weniger Netzcharakter hat.

Die Frage, ob die Histiocyten mit den Fibroblasten, den gemeinen Gefäßendothelien und den Deckzellen des serösen Gewebes identisch sind, habe ich schon erörtert. Die Fibroblasten sind beim Kaninchen eine differenzierte Zellart, die in die entzündeten Herde hineinwandert, ohne ihre eigentümlichen biologisch-morphologischen Eigenschaften einzubüßen. Die Gefäßendothelien bilden ein System von gleichartiger Beschaffenheit. Eine Umwandlung derselben zu histiocytären Wanderzellen konnte ich nicht konstatieren. Bei den Deckzellen der serösen Höhlen scheint die Karmingranulierung unverändert zu bleiben, wenn sie durch Proliferation die Oberfläche der Wände überziehen. Für eine direkte Umwandlung derselben zu den Histiocyten gibt es keinen Anhaltspunkt. Die Frage, ob andererseits die Zellen, die Fibrillen bilden, mit Fibroblasten identifiziert werden können, habe ich offen gelassen. Eine Anaplasie der differenzierten Fibroblasten, gemeinen Gefäßendothelien und der Serosazellen in Histiocyten scheint mir beim Kaninchen unmöglich, trotzdem alle diese Zellarten miteinander im nahen Zusammenhang stehen.

Die Deckzellen des Lymphsinus und die der Milz-, Leber-, Knochenmark- und Nebennierenkapillaren, ebenso die Klasmatocyten zeichnen sich, wie gesagt, bei der vitalen Färbung durch eine lebhafte Karmingranulierung aus. Dagegen weichen die wirklichen Retikulumzellen der Lymphknoten und der Milzpulpa durch etwas geringere Speicherungsfähigkeit von den spezifischen Endothelzellen oder Deckzellen selbst ab, sind aber, wie GOLDMANN bei seiner vitalen Färbung mit Recht betont hat, stärker gefärbt als die gewöhnlichen Bindegewebszellen. Doch sei hier im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur betont, daß sie ähnlich wie die gewöhnlichen Bindegewebszellen bei genügend starker Karmineinverleibung eine deutliche, jedoch spärlichere Granulierung aufweisen können, so daß eine kontinuierliche Reihe wechselnder Speicherungsfähigkeit besteht, welche mit den gewöhnlichen Endothel- und Bindegewebszellen beginnt, und über die Retikulumzellen der Milzpulpa und der Lymphstränge zu den Endothelzellen der Lymphsinus und der hämatopoetischen Organe und schließlich zu den Klasmatocyten und isolierten Histiocyten der verschiedenartigen Organe führt, wobei noch erwähnt werden muß, daß auch die Pulpazellen der Milz sich ähnlich wie die Sinusendothelien verhalten. Es ergibt sich also, an der Karminspeicherungsfähigkeit geprüft, eine Verwandtschaft der gewöhnlichen Endothelzellen, Bindegewebszellen und Klas-

matocyten (Histiocyten) und der spezifischen Endothelzellen der blutbereitenden Organe.

Die Histiocyten und histiocytenbildenden Zellen sind deswegen eine eigentümliche Mesenchymzellart mit spezifischen Funktionen. Ob sie modifizierte Fibroblasten sind, ob sie modifizierte Endothelzellen, oder ob sie mit den Fibroblasten und Endothelzellen parallel stehen, d. h. ob alle drei Zellen aus ein- und derselben Mutterzellenart im embryonalen Leben entstanden sind, kann ich nicht entscheiden. Sie besitzen eine wichtige Funktion, ein drittes Wanderzellelement des Blutes und des Gewebes zu liefern und üben außerhalb des Blutes im Bindegewebe, in hämatopoetischen Organen als Makrophagen phagocytäre und sekretorische Funktionen aus. Die histiocytären Zellelemente sind also eine bestimmte, wenigstens in der postfötalen Entwicklung des Kaninchens speziell funktionierende Zellart. Ihrem histologischen Bau nach treten sie in verschiedener Form und Gestalt auf, nämlich als KUPFFERsche Sternzellen, Retikuloendothelien der hämatopoetischen Organe, Klasmatocyten usw. Alle diese Zellformen verbinden sich zu einer biologischen Einheit und liefern im normalen Zustand, noch mehr aber unter bestimmten pathologischen Verhältnissen eine isolierte Zellart (Histiocyten) mit gleichen biologischen Eigenschaften. Die bisherigen Lymphocyten im weiteren Sinne von MAXIMOW, MARCHAND, WEIDENREICH und den anderen Autoren zerfallen also durch die Vitalfärbung in zwei Zellgruppen: eine echte lymphocytäre Zelle, und eine andere histiocytäre Zelle.

Zum Schluß will ich kurz einiges über die Beziehungeu zwischen den Klasmatocyten und Plasmazellen erwähnen. Ueber die Abstammung der Plasmazellen bestehen jetzt bekanntlich außerordentlich abweichende Meinungen. Die hämatogene Herkunft, nämlich eine Umformung von den Blutlymphocyten wurde von BAUMGARTEN, MARSCHALKO, BENDA, DOMINICI, HELLY, DEGANELLO, K. ZIEGLER, KROMPECHER, PARDI, SCHRIDDE, SCHWARZ etc. vertreten. Aus den adventitiellen Zellen der Klasmatocyten leiteten sie MARCHAND, PORCILE, HERZOG, JUSTI, STERNBERG und andere her. PAPPENHEIM unterscheidet nach Herkunft und Form zwei verschiedene Arten von Plasmazellen, eine histiogene rundlich mobile Zellart, Abkömmlinge von den bindegewebigen adventitiellen Zellen, und eine andere Art von lymphomyelogenen oder lymphocytären Plasmazellen. Eine dritte histiogene Herkunft der Zellen wurde von UNNA, L. EHRLICH, SHERRINGTON und BALLANCE u. a. angenommen. Sie leiteten die Plasmazellen aus den Bindegewebszellen ab. MAXI-

MOW hatte anfangs die Ansicht, daß die Plasmazellen von den Lymphocyten herkämen, also eine Abart von den ruhenden Wanderzellen oder Polyblasten seien; neuerdings hat er sich mehr zur histiogenen Theorie geneigt. ASKANAZY vertrat auch in gewissem Sinne die histiogene Herkunft der Plasmazellen. Von anderen umfangreichen Plasmazellenliteraturen will ich nur auf die neueren Arbeiten von SCHOTTLÄNDER, PAPPENHEIM, MARTINOTTI u. a. verweisen.

Ich will noch einmal hervorheben, daß die kleinen Histiocyten oft als atypische Plasmazellen oder Uebergangsformen von bestimmten Zellelementen (Lymphocyten, Klasmatocyten etc.) zu Plasmazellen angesehen werden. MARCHAND schreibt in seinem Referate dieses Jahres, „da aber die Plasmazellen keine von vornherein als solche im Gewebe existierende Zellart sind, sondern durch Umwandlung unter gewissen Einwirkungen entstehen, so ist selbstverständlich, daß ihr Charakter nicht in allen Zellen gleichmäßig ausgebildet ist und daß Verschiedenheiten in der Kernform und der Beschaffenheit des Protoplasmas vorkommen. Es ist also eine etwas willkürliche, aber vielleicht zweckmäßige Abgrenzung, wenn man den Namen Plasmazellen nur auf die charakteristische ausgebildete Form anwendet, neben der jüngere Stadien, Teilungsformen der Kerne, Degenerationsformen in Betracht kommen. Eine besondere Unterscheidung von lymphocytären und lymphoblastischen Plasmazellen (SCHRIDDE) oder von großkernigen und kleinkernigen, von denen die ersteren dem UNNAschen, die letzteren dem MARSCHALKOschen Typus entsprechen sollten (ALMKVIST), dürfte kaum zweckmäßig sein (SCHLESINGER). Noch weniger die durch HODARA vorgeschlagene Unterscheidung von echten (UNNAschen) Plasmazellen und „Pseudoplasmazellen“. Die kleinen Histiocyten sind gleich groß oder etwas größer als die typischen Plasmazellen und zeichnen sich durch einen größeren, heller gefärbten, exzentrisch gelegenen, bohnen-, nieren- oder zwerchsackförmigen Kern aus. Die Basophilie des Protoplasmas der Histiocyten ist gewöhnlich schwächer als diejenige der Plasmazellen, in manchen Exemplaren jedoch wird sie intensiver. Die Hauptunterschiede der beiden Zellarten sind, daß der Zelleib der Histiocyten mit den roten Körnchen angefüllt ist und oft einige phagocytierte Zelleinschlüsse enthält, was bei den Plasmazellen nie der Fall ist. Die beiden Zellarten unterscheiden sich ziemlich scharf, so daß man einen Uebergang von den Klasmatocyten zu den Plasmazellen kaum annehmen wird,

wenn man ein vital gefärbtes Präparat mit der Polychrom-Methylenblau- oder Methylgrünpyroninlösung doppelt färbt.

Hingegen kann man alle Uebergangsformen von den typischen Plasmazellen MARSCHALKOs zu den großen und kleinen Lymphocyten aufsuchen. Dabei werden die letzteren Zellen reicher an Protoplasma, welches intensiver basophil tingiert wird, der Kern rückt allmählich mehr exzentrisch, wird mit einem deutlichen perinukleären Hof umgeben und weist die Radspeichenanordnung des Chromatins auf. Die Lymphocyten verlieren somit ihre vermeintliche Spezifität der Zellstruktur, bleiben jedoch immer ungekörnt. Bei der Untersuchung ohne Vitalfärbung täuscht das mikroskopische Bild wegen der Anwesenheit der kleinen Histiocyten eine Entstehung der Plasmazellen aus den Klasmatocyten vor.

Ich setze somit die lymphatischen und histiocytären Elemente den myeloischen Elementen parallel und komme so zu einer trialistischen Anschauung über die Genese der Blut- und Gewebsleukocyten. Immerhin ist die Auffassung PAPPENHEIMs soweit richtig, daß gewisse lymphocytoide Zellen der „Unitarier“ besser als „mononukleäre Agranulocyten“ zu bezeichnen und neben den Lymphocyten und Myeloleukocyten als eine dritte Monocytenart aufzufassen sind, wenngleich der Begriff „Monocyt“ noch nicht klar begrenzt ist.

Die Histiocyten sind in ihren Bildungsstätten und in ihren biologischen Eigenschaften von den lymphatischen und myeloischen Zellen auseinanderzuhalten. Unter verschiedenartigen Bedingungen proliferieren die Histiocyten zahlreich von den bestimmten Mesenchymzellen. Sie sind im postfetalen Leben der höheren Tiere schon präexistierende Zellelemente mit bestimmten biologischen Eigenschaften.

Ob die drei Zellarten, nämlich die myeloischen, lymphatischen und histiocytären Elemente auch im extrauterinen Leben des Tieres voneinander scharf abgegrenzt werden können und somit keine Uebergänge existieren, ist die Frage. Wir wissen, daß eine Umwandlung von den Lymphocyten zu Myelocyten seit langer Zeit zwischen den Dualisten und den Unitariern bestritten worden ist und daß die Frage auch heute noch nicht ruht. Ich kann natürlich nicht in Abrede stellen, daß die Lymphocyten mit den Myeloblasten im nächsten Zusammenhang stehen, da meine Untersuchung der Vitalfärbung darüber keinen Anhaltspunkt ergeben hat.

Eine Umwandlung der Histiocyten zu Lymphocyten und Plasma-

zellen scheint nach meiner Untersuchung unwahrscheinlich. Dagegen kann ich nicht die Möglichkeit bestreiten, daß die Lymphocyten sich nach der Differenzierung wenigstens teilweise zu Histiocyten umwandeln. Manche große Lymphocyten unterscheiden sich in Form und Struktur des Zellkörpers kaum von den Histiocyten, abgesehen davon, daß die ersteren von der Karmingranulierung frei bleiben. Somit scheint ein Uebergang zwischen den beiden Zellen nicht ausgeschlossen zu sein. Man muß dabei beachten, daß dieser Uebergang im normalen Gewebe, wenn er auch tatsächlich stattfinden sollte, nur in einem unbedeutenden Maße stattfinden kann, da die Histiocyten ja zum größten Teil aus den ihnen eigentümlichen Bildungszellen hervorgehen.

Bei der Entzündung wird diese Umwandlung wahrscheinlich gefördert, da ich bei der aseptischen Fremdkörperentzündung in 2—3 Tage alten Präparaten zahlreiche Histiocyten gesehen habe. Die Gesamtzahl der Histiocyten ist dabei so groß, daß ihre Entstehung nicht lediglich der Vermehrung in loco präexistierender Klasmatocyten (Gewebshistiocyten) und der Bluthistiocyten zu danken ist. Gleichzeitig werden die emigrierten Lymphocyten in den entzündeten Herden umfangreicher und teilen sich mitotisch. Manche große Lymphocyten ähneln in morphologischer Beziehung den kleinen Histiocyten. Der Gedanke der „Polyblasten“ von ZIEGLER und MAXIMOW ist darin begründet.

Meine Untersuchungen stehen jedoch im Widerspruch zum Begriff der Polyblasten MAXIMOWs. Nach der neuesten Untersuchung von TSCHASCHIN, welcher unter MAXIMOW arbeitete, verwandeln sich die Lymphocyten sofort nach der Emigration aus den Blutgefäßen schon in Polyblasten. In meinen Präparaten haben die ausgewanderten Lymphocyten nie in so kurzer Zeit eine Karmingranulierung bekommen. Wenn sie überhaupt Karmingranulierung annehmen sollten, so kann das nur in späteren Zeiten geschehen, wo die Emigrationsvorgänge und das Schicksal der einzelnen Zellarten nicht mehr so genau zu übersehen sind. Sie sind bloß ausgewanderte, heranwachsende Lymphocyten und nicht identisch mit den ruhenden Wanderzellen MAXIMOWs oder Histiocyten, da sie keine Karmingranula zeigen. Die Lymphocyten sind bekanntlich wanderungsfähige Zellen und sie können nicht nur in den hämatopoetischen Organen wachsen, sondern auch noch in den entzündeten Herden. Wahrscheinlich wachsen sie in den Entzündungsherden unter gewisser Reizwirkung sogar noch schneller.

Schlußbetrachtungen über die vitale Speicherung mit Lithionkarmin.

Trotzdem meine Untersuchungen über die Vitalfärbung mit Lithionkarmin noch nicht erschöpfend sind, läßt sich doch jedenfalls schon so viel von der Methode sagen, daß sie ein ausgezeichnetes Hilfsmittel für die pathologisch-histiologische Diagnostik ist. Die Untersuchungsresultate von RIBBERT, SCHMIDT, SCHLECHT, PARI, MASUDA und SUZUKI, nach denen die vitale Karminfärbung die geeignetste Methode zum Nachweis der Zelldegeneration und zur Zelldifferenzierung ist, konnte vollständig bestätigt, bzw. erweitert werden.

1. Das Grundprinzip der Vitalfärbung beruht auf dem Gedanken EHRLICHs, hochmolekulare und daher meist kolloidale, kompliziert gebaute, am besten synthetisch genau bekannte und reaktionsfähige, chemisch reine Farbstoffe in den Organismus einzuführen, um deren typische Verteilung in den Organen und Geweben durch Eigenfärbung und Umfärbung der Zellen, sowie ihre Reaktion mit dem lebenden Protoplasma kennen zu lernen (s. a. HEIDENHAIN: „Plasma und Zelle"). Die Tatsache, daß die in den normalen lebenden Tierkörper eingeführten Farbstoffe sich stets in bestimmten Gewebszellen in bestimmter Form einlagern, wurde zum Teil von RIBBERT, ARNOLD, SCHLECHT, PARI, SUZUKI u. a. mit Lithionkarmin, von BOUFFARD, GOLDMANN, SCHULEMANN, GROSS, PAPPENHEIM, NAKANO und TSCHASCHIN mit Pyrrholblau, Trypanblau, Isaminblau und anderen Farbstoffen bestätigt und von mir teilweise ergänzt. Ob es sich dabei wirklich um chemische Bedingungen handelt, muß fraglich erscheinen. Näher liegt es, an physikalische Adsorptionsvorgänge zu denken. Diese „Färbungen" sind dann in Wirklichkeit Speicherungen.

Der Wert der Vitalfärbung liegt also darin, daß die Farbstoffe nach genügend großen Injektionen nur in bestimmten Zellen erscheinen, und sie ist seit den Untersuchungen von HEIDENHAIN über die Indigokarminfärbung von vielen Anatomen und Pathologen zur Darstellung der feineren Zellstrukturen angewandt worden.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß die durch Vitalfärbung in den Zellen sichtbar werdenden Granula mit den durch postmortale Schnittfärbung erzeugten in einem bestimmten Zusammenhang stehen, daß sie also etwas mit den ALTMANNschen Körnchen, ARNOLDs Plasmosomen, oder BENDAs Chondriosomen zu tun haben. So hat TSCHASCHIN z. B. schon beobachtet, daß die von GOLDMANN benutzten blauen Farbstoffe außer gewissen Sekretkörnern

die Chondriosomenapparate der Fibroblasten und der ruhenden Wanderzellen färben. Hierbei darf man andererseits nicht vergessen, daß die Chondriosomen anderer bekannter Zellarten (z. B. der Plasmazellen oder Gliazellen) nie gefärbt werden.

ALTMANNsche fuchsinophile Granula kann man auch in nicht vital gefärbten Gewebszellen (in den Epithelzellen der Speichel-, Schild- und Talgdrüsen) beobachten. Neuerdings sind von PAPPENHEIM und NAKANO Untersuchungen über die Beziehungen der vitalen und supravitalen Färbung und der Oxydasereaktion angestellt worden. Diese Frage über die Genese und die Beziehungen der verschiedenen Granulationen sind nicht Gegenstand meiner Untersuchungen gewesen.

Die auffallende Erscheinung der regelmäßigen Verteilung der Granula spricht dafür, was auch FISCHEL mit Recht hervorgehoben hat, daß diese Farbstoffkörnchen als Elementarpartikelchen der normalen Zellen, also als integrierender Bestandteil des lebenden Zellprotoplasma anzusehen sind; irgend etwas Bestimmtes über die Rolle, die diese Körnchen im Haushalt der Zellorganismen spielen, vermögen wir auch nicht einmal vermutungsweise auszusagen.

2. Von diesem Gesichtspunkt ausgehend habe ich noch einmal systematisch alle Zellen des tierischen Körpers auf ihre Fähigkeit granulärer Karminspeicherung hin untersucht und bin dabei zu folgendem Resultat gekommen:

Was die epithelialen Elemente betrifft, so sind es vor allem die Epithelien der Hauptstücke der Nieren (siehe Kap. A. XI), welche eine ganz bestimmte, schon von SUZUKI genauer geschilderte, Karmingranulierung aufweisen. Alle übrigen Epithelien der Niere, mit Ausnahme der Anfangsstücke der absteigenden Schleifenschenkel und der Epithelien der Ductus papillares, zeigen keine Karmingranulierung. Es folgen dann die Leberzellen (Kap. A. VIII), bei denen ebenfalls nach hochgetriebener Karminspeicherung deutliche Karmingranula auftreten. Auch diese zeigen eine regelmäßige Lagerung; sie sind vorzugsweise auf die peripheren Abschnitte der Zellen verteilt und zeigen vielfach Neigung zu stäbchenartiger Anordnung. Die Epithelien der Gallenkanälchen und Gallengänge bleiben frei von Granulierung. In die Galle selbst tritt das Karmin nicht über. In den Rindenepithelien der Nebenniere (Kap. A. X) werden ebenfalls bei hochgetriebener Karminspeicherung feine Karmingranula gefunden. Dagegen konnten in den Epithelien der Hypophyse (Kap. A. II und A XI) trotz Hochtreibung der Karminspeicherung keine Granula gefunden

werden. Alle übrigen Drüsenepithelien verhalten sich gegenüber der Karminspeicherung negativ. (Ueber das Ovarium s. Kap. A. II.)

Was die Epithelien der Haut und Schleimhäute anbetrifft, so verhalten sich diese ebenfalls negativ; nur an den Epithelien des Plexus chorioideus wird eine sehr regelmäßige feine Karmingranulierung auch schon bei mäßiger Karminspeicherung nachweisbar.

Die Deckzellen der serösen Höhle unterscheiden sich prinzipiell von den übrigen Epithelien durch eine allerdings sehr feine und spärliche, aber doch leicht nachweisbare Karmingranulierung; sie leiten bereits zu den mesenchymalen und endothelialen Elementen über.

Was nun diese letzteren anbetrifft, so lassen sich hier nach ihrer Karminspeicherungsfähigkeit verschiedene Gruppen unterscheiden. Zur ersten Gruppe gehören die gewöhnlichen Endothelien des Gefäßsystems, welche in der Regel selbst bei hochgetriebener Speicherung nur eine sehr spärliche und feine Granulierung aufweisen. Eine zweite Gruppe bilden die eigentlichen Bindegewebszellen (Fibroblasten), welche eine etwas stärkere aber doch immer noch sehr zierliche Karmingranulierung aufweisen. Die Mehrzahl der Karmingranula ist stäbchenförmig, ein Teil rundlich. Eine dritte Gruppe bilden die Retikuloendothelien der blutbereitenden Organe, d. h. des Knochenmarks (Kap. A. II), der Milz (Kap. A. VII), der Lymphknoten (Kap. A. VI) und der Leber (KUPFFERsche Sternzellen) (Kap. A. VIII), sowie endlich der Nebennierenrinde. Diese spezifischen endothelialen Elemente, welche in der Leber als KUPFFERsche Sternzellen bezeichnet werden, welche in den Lymphknoten die lymphatischen Sinus, in der Milzpulpa die venösen Sinus als Sinusendothelien begleiten, im Knochenmark Bestandteile des kapillaren Gefäßnetzes darstellen und welche sowohl in den Lymphknoten, wie auch in der Milzpulpa an dem Aufbau des Retikulums beteiligt sind, zeichnen sich alle durch eine intensive, zum Teil recht grobkörnige Karminspeicherung aus. Nur die eigentlichen Retikulumzellen pflegen weniger grob gekörnt zu sein und stehen dadurch in der Mitte zwischen den spezifischen Endothelien und den Fibroblasten. In der Milzpulpa entwickeln sich aus den Retikulumzellen die eigentlichen mehr rundlichen Pulpazellen (Kap. A. VII), die aber in bezug auf die Karminspeicherung ganz den Endothelien gleichzusetzen sind. Als eine letzte Gruppe sind hier diejenigen Zellen zu nennen, welche unter den verschiedensten Namen (Klas-

matocyten [RANVIER], adventitielle Zellen oder leukocytoide Zellen [MARCHAND], Polyblasten [MAXIMOW]) beschrieben worden sind. Keiner dieser Namen ist ganz zutreffend, insofern eine Zertrümmerung der Zellen nicht nachzuweisen, eine adventitielle Lage zwar sehr häufig, aber keineswegs notwendig ist, und schließlich die Umwandlungsfähigkeit der Zellen meiner Meinung nach nicht so weit geht, als MAXIMOW angenommen hat. Da jedoch der Name Klasmatocyten historisch der älteste ist, so sollen diese Zellen auch hier so bezeichnet werden. Es handelt sich hier um überall vorkommende Bewohner des Bindegewebes, welche am reichlichsten im Netz, besonders jugendlicher Tiere, aber auch an allen anderen Orten, wo sich Stützgewebe findet in mehr oder weniger häufiger Zahl aufgefunden werden. Diese Zellen speichern Karmin ebenso stark wie die vorher erwähnten spezifischen Retikuloendothelien und müssen daher mit ihnen eine nahe Verwandtschaft besitzen. Diese Verwandtschaft äußert sich auch darin, daß diese Zellen nicht nur Farbstoffe, sondern auch alle möglichen anderen Stoffe, insbesondere Fette und Pigmente speichern und überall an der cellulären Phagocytose beteiligt sind. Wenn auch die Bezeichnung „innere Sekretion“ (GOLDMANN) für die Tätigkeit dieser Zellen eine sehr umfassende und unbestimmte ist, so unterliegt es keinem Zweifel, daß die Klasmatocyten und der retikuloendotheliale Stoffwechselapparat, wie ASCHOFF und LANDAU das System der spezifischen Endothelien genannt haben, im Metabolismus der Fette und Farbstoffe eine bestimmte Rolle spielen. Es sei hier bemerkt, daß in dem gliösen Stützgewebe des zentralen Nervensystems, mit Ausnahme der Neurohypophyse und der Tubera cinerea Karmin speichernde Zellen fehlen, dagegen in den Gehirn- und Rückenmarkshäuten vorhanden sind.

Was schließlich die eigentlichen Blutelemente anbetrifft, so sind die Zellen der myeloischen und der lymphatischen Reihe, wenigstens unter normalen Verhältnissen, bei allen von mir untersuchten Tieren als frei von Karmingranula gefunden worden.

3. Die Karminspeicherung dient nun aber weiterhin zur Wiedererkennung von Zellen während ihrer Wucherung, Wanderung, Verlagerung etc. Als besonders wichtig sind hier die Wanderzellen zu nennen, welche aus den Klasmatocyten hervorgehen und bei leichtester Reizung der Gewebe durch gleichzeitige Vermehrung in großen Scharen in der Reizstelle aufzutreten pflegen. Diese Zellen sind von uns als histiocytäre Wanderzellen im Gegensatz zu den leukocytären und lymphocytären Wander-

zellen bezeichnet worden. Gleichzeitig konnte der Nachweis geführt werden, daß die den Klasmatocyten verwandten oder wenigstens funktionell gleichstehenden Retikuloendothelien ebenfalls unter den verschiedensten Bedingungen in reichlicher Zahl sich frei machen und unter Vermehrung in den Blutstrom eintreten. Sie sind von uns als histiocytäre Blutzellen bezeichnet worden. Als eine dritte Gruppe könnten vielleicht die aus den Retikulumzellen der Milzpulpa frei werdenden Pulpazellen oder Splenocyten hier genannt werden. Alle diese aus den spezifischen Retikuloendothelien der blutbereitenden Organe und den Klasmatocyten hervorgehenden Wanderzellen des Blutes und des Bindegewebes sind von uns kurzweg unter dem Namen Histiocyten zusammengefaßt worden.

Die Untersuchung der Zelldifferenzierung mit Lithionkarmin bietet ferner einen wesentlichen Vorteil dadurch, daß die Zellen nach der Proliferation und während der Mitose die roten Körner nicht verlieren. Die Fibroblasten, Angioblasten der Blutgefäße und die Deckzellen des serösen Gewebes enthalten sogar im jugendlichen Zustand die Karminkörnchen zahlreicher als vorher, allerdings erreicht dieser Unterschied in der Granulierung niemals hohe Grade. Durch diese eigentümliche Eigenschaft der Karminkörnelung spezifischer Zellarten (Fibroblasten, Histiocyten, Deckzellen des serösen Gewebes, Angioblasten, Retikuloendothelien der histiocytenbildenden Organe) wird die Anwendung der Vitalfärbung zur Erkennung der Herkunft dieser Zellen in verschiedenartigsten Krankheitsherden ermöglicht. Die sogenannten Fremdkörperriesenzellen und LANGHANSschen Riesenzellen bei der Tuberkulose lassen sich durch ihre spezifische Granulierung von den Histiocyten ableiten. Ferner konnte festgestellt werden, daß die Fibroblasten, Angioblasten und Deckzellen des serösen Gewebes sich nicht zu den Histiocyten umwandeln.

4. Die oben erwähnten wichtigsten Tatsachen, daß die myeloischen und lymphatischen Zellen unter normalen Verhältnissen stets frei von Karmingranula bleiben, die Histiocyten dagegen stets deutliche Karminspeicherung aufweisen, ließen die Hoffnung berechtigt erscheinen, in den Entzündungsherden die verschiedenen Formen der entzündlichen Wanderzellen schärfer voneinander zu trennen. Soweit meine bisherigen Untersuchungen reichen, kann ich nur bestätigen, daß eine solche Unterscheidung, wenn auch nicht vollständig, so doch in viel weiter gehendem Maße als bisher möglich ist, indem sich wenigstens die frisch emigrierten Lymphocyten von den Histiocyten

durch den Mangel an Karmingranula deutlich unterscheiden lassen. Ich habe auch niemals mit Sicherheit die Umwandlung von Histiocyten zu Lymphocyten feststellen können. Wie oben ausführlich geschildert, ist allerdings die umgekehrte Umwandlung von Lymphocyten zu Histiocyten nicht ganz von der Hand zu weisen, aber auch nicht mit Sicherheit beweisbar und spielt jedenfalls, wenn sie überhaupt vorkommt, nur eine geringe Rolle gegenüber der selbständigen Weiterentwicklung der Histiocyten. Mit Sicherheit jedoch läßt sich mit Hilfe der Karminspeicherungsmethoden die Umwandlung der Histiocyten zu Plasmazellen ausschließen.

5. Auffallend sind die Verhältnisse der Karmingranulierung bei der Atrophie und Hypertrophie der granulierten Zellen. Wenn der atrophische Vorgang deutlich im Vordergrund steht, wie bei der Leber bei Coccidiumerkrankung oder der Einwucherung des Carcinomgewebes, werden die roten Körner in den Leberzellen und den KUPFFERschen Sternzellen proportional der Größenabnahme der Zellen reduziert. Die Art der Granulaverteilung ist dabei im wesentlichen nicht verändert. Die atrophischen Epithelzellen der Harnkanälchen, welche durch die Carcinomzellen komprimiert worden sind, zeigen ebenfalls eine Verminderung der roten Granula, deren regelmäßige Anordnung jedoch oft verloren geht. SUZUKI untersuchte die Nierenepithelien im Hunger- und Durstzustand der Tiere und beobachtete, daß eine Schädigung der Epithelien der Hauptstücke eintrat, die sich im körnigen Zerfall der Stäbchen und in staubartiger Auflösung der Granula, schließlich in dem Untergang der Zellen äußerte. Diese Degenerationsprozesse verliefen aber relativ langsam und betrafen immer nur einzelne Zellen, seltener eine längere Epithelstrecke. In den übrigen Zellen war die Stäbchenstruktur gut erhalten. Ich habe auch früher bei der Untersuchung der hungernden Hühner gefunden, daß die Leber- und Nierenepithelien mehr oder weniger verkleinert waren, während die Granulastruktur in der Mehrzahl der Zellen gut erhalten blieb und nur manche der Zellen die diffuse Rotfärbung zeigten. Aehnliche Tatsachen konstatierte TRAINA, und zwar, daß die Anzahl der ALTMANNschen Granula im Hungerzustand in den atrophischen Leber- und Nierenepithelien im Verhältnis zu der Größenabnahme der Zellkörper abnimmt. Die Hypertrophie der rot granulierten Zellen konnte ich nur an den Histiocyten und Fibroblasten (Riesenfibroblasten) beobachten; hier vermehrt sich die Gesamtanzahl der roten Körner augenscheinlich, die Karminkörnchen sind oft bedeutend größer geworden, nament-

lich die mittelgroßen und großen Histiocyten sind reich an groben tropfenartigen Karminkügelchen. Es treten natürlich bei den atrophischen oder hypertrophischen Zellen häufig andere weitgehende degenerative Erscheinungen kombiniert auf, welche den Schwund der Karmingranulation und schließlich die diffuse Rotfärbung des ganzen Zelleibes zur Folge haben.

6. Schließlich bietet die vitale Karminfärbung auch bei der experimentellen Geschwulstforschung wichtige Vorteile. Die Sarkomzellen der Hühner und die Interstitiumzellen des Mäusecarcinoms zeigen auch die granulären Einlagerungen, welche von denen der mütterlichen Gewebszellen, der Fibroblasten, im wesentlichen nicht abweichen; nach vielen Generationswechseln bleibt die Granulastruktur der Sarkomzellen unverändert.

Im Gegensatz zu den Sarkomzellen und den interstitiellen Bindegewebszellen des Carcinoms habe ich keine granulären Karmineinlagerungen in den carcinomatösen Epithelzellen gefunden. Die epithelialen und bindegewebigen Geschwulstzellen zeigen in meinem Untersuchungsmaterial weitgehende Unterschiede in ihrem Verhalten gegenüber dem vitalen Farbstoff.

Auch bei der Degeneration der bindegewebigen Geschwulstzellen kommt es gleichfalls zur Auflösung der vitalen Granula und es tritt dann die diffuse Rotfärbung der Zellkörper ein. Hier zeigen die Carcinomzellen das gleiche Verhalten. Die Art und Weise der Karmingranulation und die Auflösung der Farbstoffkörner bei der Degeneration sind somit nichts Abnormes, denn die gleichen Erscheinungen beobachten wir an den normalen Zellen der Gewebe.

Die Belege für die in den Schlußsätzen enthaltenen Behauptungen glaube ich in den früheren Kapiteln, auf die ich hier wegen der Einzelheiten verweisen muß, genügend gegeben zu haben. Jedenfalls war ich bestrebt, jede einzelne Frage durch eine größere Zahl von Versuchen zu prüfen, da nur dann die Schlußfolgerungen mit einer gewissen Sicherheit gezogen werden können.

Literatur.

ABRAMOW, Ueber die pathologisch-anatomische Veränderung der serösen Häute bei der experimentellen akuten fibrinösen Entzündung. Zieglers Beitr. 1898. Bd. 23.

ADLER, Ueber helle Zellen in der menschlichen Leber. Zieglers Beitr. 1904. Bd. 35.

ALMKOIST, Beiträge zur Kenntnis der Plasmazellen insbesondere beim Lupus. Arch. f. Dermatologie u. Syphilis. 1901. Bd. 58.

— Ueber die Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten. Virchows Arch. 1902. Bd. 61.

ALTMANN, Die Elementarorganismen. Leipzig 1894.

ANITSCHKOW, Untersuchungen über die histologische Struktur und Histogenese des Mäusecarcinoms. Zieglers Beitr. 1912. Bd. 52.

— Ueber experimentell erzeugte Ablagerungen doppelbrechender Lipoide in der Milz und im Knochenmark. Zieglers Beitr. 1913. Bd. 57.

— Ueber die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. Zieglers Beitr. 1913. Bd. 36.

— Ueber experimentell erzeugte Ablagerungen von Cholesterinestern und Anhäufungen von Xanthomzellen im subkutanen Bindegewebe des Kaninchens. Münch. med. Wochenschr. 1913. No. 46.

— und CHALATOW, Ueber experimentelle Cholesterinsteatose. Centralbl. f.allg. Patholog. und path. Anat. 1913. Bd. 24.

APOLANT, Referat über die Genese des Carcinoms. Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1908. 12. Tag.

— Die epithelialen Geschwülste der Maus. Arbeit a. d. kgl. Inst. f. exper. Ther. zu Frankfurt a. M. 1906. Heft 1.

ARNOLD, Altes und Neues über Wanderzellen etc. Virchows Arch. 1893. Bd. 132.

— Ueber Plasmosomen und Granula der Nierenepithelien. Virchows Arch. 1902. Bd. 169.

— Bemerkungen über intravitale, supravitale und postvitale Granulafärbung. Centralbl. f. allg. Pathol. und path. Anat. 1913. Bd. 24.

ASCHOFF, Zur Morphologie der Nierensekretion unter normalen und pathologischen Bedingungen, nach Untersuchungen von Dr. SUZUKI. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1912. Bd. 23. Verhandl. d. Deutsch. Patholog. Gesellsch. 1912. 15. Tagung. Straßburg.

— Ein Beitrag zur Lehre von den Makrophagen auf Grund von Untersuchungen des Herrn Dr. KIYONO. Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1913. 16. Tagung. Marburg.

— und KIYONO, Zur Frage der großen Mononukleären. Folia haematol. 1913. Bd. 15.

ASKANAZY, Ueber extrauterine Bildung von Blutzellen in der Leber. Verhandl. d. Deutsch. Patholog. Gesellsch. Berlin 1904. 7. Tagung.

— Ueber amöboide Beweglichkeit der Lymphocyten. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1905. Bd. 16.

— Ueber physiologische und pathologische Blutbildung. Virchows Arch. 1911. Bd. 205.

Babkina, Veränderungen der Gewebe der blutbildenden Organe bei aseptischer Entzündung derselben. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1910. (Referat in Folia haematol. Bd. 11. 2. Abtl. S. 202.)

Bardenheuer, Ueber die histologischen Vorgänge bei der durch Terpentinöl hervorgerufenen Entzündung. Zieglers Beitr. 1891. Bd. 10.

Baehr, Zur Frage des Unterschiedes zwischen Sekretion und Speicherung von Farbstoffen in der Niere. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1913. Bd. 24.

Barfurth, Zur Regeneration der Gewebe. Arch. f. mikr. Anat. 1891. Bd. 37.

Bartel und Stein, Lymphdrüsenbau und Tuberkulose. Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abtl. 1905.

Baumgarten, Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Tuberkulose. Zeitschr. f. klin. Med. 1885. Bd. 9 u. 10.

— Ueber die Herkunft der in Entzündungsherden auftretenden lymphkörperchenartigen Elemente (Lymphocyten). Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. 1890. Bd. 1.

— Die Rolle der fixen Zellen in der Entzündung. (Internat. Kongreß in Paris.) Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 39 u. 40.

Beattie, The cells of inflammatory exsudation. Journ. of Pathology and Bact. 1913. Vol. 8.

— Discussion on the role of the lymphocyte. Brit. med. Journ. 1914. Vol. 2.

Beloussow, Ueber die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus. Arch. f. experm. Path. u. Pharmak. 1881. Bd. 14.

Benda, Ueber den Bau der blutbildenden Organe und die Regeneration der Blutelemente beim Menschen. Verhandl. d. Deutsch. Physiolog. Gesellsch. Berlin 1896. (Archiv f. Physiolog.)

— Anatomische Mitteilungen über akute Leukämie. Verhandl. d. 15. Kongr. f. inn. Med. 1897.

Biedl und Decastello, Ueber Veränderungen des Blutbildes nach Unterbrechung des Lymphflusses. Arch. f. d. ges. Physiol. 1901. Bd. 86.

Blumenthahl, Recherches expérimentales sur la genèse des cellules sanguines et les modifications functionelles des organes hematopoëtiques. Traveaux du Laboratoire de Physiologie de l'Institute Salvay. T. 6. 1904 (zit. nach Weidenreich).

Borrel, Tuberculose pulmonaire expérimentale. Annales d. l'Institut Pasteur. 1893. T. 7. 1894. T. 8.

Borst, Neue Experimente zur Fremdkörpereinheilung. Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 2. Tagung. München 1899.

— Ueber die Heilungsvorgänge nach Sehnenplastik. Zieglers Beitr. 1903. Bd. 34.

Bouffard, Injection des couleurs de Benzidine. Annal. d. l'Inst. Pasteur. 1906. T. 20. No. 7.

Brass, Ueber physiologische Pigmentablagerung in den Kapillarendothelien des Knochenmarks. Arch. f. mikr. Anat. 1913. Bd. 82.

Brötz, Die von Kupfferschen Sternzellen u. a. Inaug.-Diss. 1909, Wiesbaden.

v. Brunn, Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen der serösen Häute bei der experimentellen akuten fibrinösen Entzündung. Zieglers Beitr. 1898. Bd. 23.

v. Büngner, Ueber die Einheilung von Fremdkörpern unter Einwirkung chemischer und mikroparasitärer Schädlichkeiten. Zieglers Beitr. 1896. Bd. 19.

Burnett, A study of the blood of normal guinea pigs. Journ. of med. Research 1914. Vol. 11.

Canalis, Contribution à la pathologie expérimentale du tissu hépatique. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Histol. 1886. Bd. 3.

Chambard, Contribution à l'étude de lésions histologiques du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque. Archives de physiologie norm. et pathol. 1877.
Charcot et Gombault, Note sur les altérations du foie consecutives a la ligature du canal choledoque. Archives de physiologie norm. et patholog. 1876.
Chronszewsky, Zur Anatomie der Niere. Virch. Arch. 1864. Bd. 31.
Cornil, Des modifications que subissent les cellules endothéliales dans les inflammations et en particulier dans les adhérences des membranes sereuses et dans la pneumonie. Arch. de méd. expériment. 1897. T. 9.
Crescenti, Sperimentale 1904 (zit. nach Naegelis Blutkrankheit, 2. Aufl. S. 191 u. 195).
Da Fano, Celluläre Analyse, Geschwulstimmunitätsreaktionen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1910. Bd. 5.
Davis und Carlson, Journ. of Physiol. 1909. Bd. 25 (zit. nach Naegeli).
Deganello, Ueber die Struktur und Granulierung der Zellen des akuten und chronischen Eiters des Menschen. Virch. Arch. 1903. Bd. 172.
Dominici, Sur l'histologie de la rate au cours des états infectieux. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1900. T. 12.
— Sur l'histologie de la rate à l'état normal et pathologique. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1901. T. 13.
— Le ganglion lymphatique. Monographies cliniques sur les questions nouvelles en médecines, en chir., en biol. Paris 1902.
— De l'origine lymphatique où amyloide des polynucléaires ou leucocyte granuleux a noyau polymorphe. Fol. haemat. 1909. T. 8.
Downey, The origin and structure of the plasmacells of normal vertebrates etc. Folia haemat. 1911. Bd. 11.
— Die Entstehung von Mastzellen aus Lymphocyten und Plasmazellen. Verhandl. d. Anat. Gesellsch. Leipzig 1911. 25. Tagung.
Eberth, Kern und Zellteilung während der Entzündung und Regeneration. Festschr. f. R. Virchow 1891. Berlin.
v. Ebner, Köllikers Handbuch der Gewebelehre. 1902. Bd. 3.
Ehrlich, L., Der Ursprung der Plasmazellen. Virch. Arch. 1904. Bd. 175.
Ehrlich, P., Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885.
Ehrlich und Lazarus, Die Anämie. 1. Abteilung: Normale und pathologische Histologie des Blutes. 1. Aufl. 1898.
Ehrlich, P., Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie. Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch. Jahrg. 42. 1909. Heft 1. Berlin.
— Ueber die Beziehung von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung. Ges. Arbeit. z. Immunitätsf. Berlin 1904.
Evans, Schulemann, Wilborn, Die vitale Färbung mit sauren Farbstoffen (vorläufige Mitteilung). Jahresb. d. schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kult. Sitzung vom 29. Jan. 1913. Breslau.
Ferrata, Ueber die plasmosomischen Körper und die metachromatische Färbung des Protoplasmas der uninukleären Leukocyten im Blut und in den blutbildenden Organen. Virch. Arch. 1907. Bd. 187.
— Ueber die Klassifizierung der Leukocyten des Blutes. Folia haemat. 1908. Bd. 5.
Fiandt, Weitere Beiträge zur Frage der feineren Struktur des Gliagewebes. Zieglers Beitr. 1911. Bd. 51.
Fischel, Vitale Färbung. Enzyklopädie d. mikrosk. Technik. 2. Aufl. 1910. Bd. 2. S. 589.

FISCHLER, Die Entstehung der Lebercirrhose nach experimentellen und klinischen Gesichtspunkten. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1909. Bd. 3.

FLEMMING, Zur Entwicklungsgeschichte der Bindegewebsfibrillen. Festschr. f. R. Virchow 1891. Berlin.

FULCI, Die Natur der Thymusdrüse nach Untersuchungen über ihre Regenerationsfähigkeit bei den Säugetieren. Deutsche med. Wochenschr. 1913. No. 37.

FUJINAMI, Ueber die carcinomatöse Neubildung der Hühner. Gann (Japan. Zeitschr. f. Krebsf.) 1907. Jahrg. 2.

— und HAYASHI, Beiträge zur vergleichenden Pathologie vom Hühnercarcinom. Festschr. f. M. MIURA 1905. Tokio.

— und INAMOTO, Ueber sarkomatöse Neubildung der Hühner. Gann 1908.3. Jahrg.

— und NAKAMURA, Das Pferd bei der Injektion der Schistosomen. Zeitschr. f. d. med. Gesellsch. zu Kioto 1909. Bd. 7.

— und INAMOTO, Ueber eine transplantable sarkomatöse Hühnergeschwulst. Gann 1910. Jahrg. 3.

GOLDMANN, Die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Licht der vitalen Färbung. Beitr. f. klin. Chir. 1909. Bd. 64. Heft 1. Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch. 14. Tagung. 1910. Erlangen.

— Studien zur Biologie der bösartigen Neubildung. 1911. Tübingen.

— Neue Untersuchungen über die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus. 1912. Tübingen.

— Vitale Färbung und Chemotherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1912. No. 36.

— Vitalfärbung am Zentraluervensystem. Berlin 1913.

GOLUBEW, Beiträge zur Kenntnis des Baues und der Entwicklungsgeschichte der Kapillargefäße des Frosches. Arch. f. mikr. Anat. 1869. Bd. 5.

GRAWITZ, Die histologischen Veränderungen bei der eitrigen Entzündung im Fett- und Bindegewebe. Virch. Arch. 1889. Bd. 118.

— Ueber die Beteiligung der Leukocyten usw. Verhandl. d. 10. internat. med. Kongr. in Berlin 1890. Bd. 2.

— Die farblosen Zellen des Blutes und ihre klinische Bedeutung. Verhandl. d. Naturf. u. Aerzte Breslau 1904. 1. Teil.

GROSS, Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen histologischen Veränderungen und Funktionsstörungen der Nieren. Zieglers Beitr. 1911. Bd. 51.

GULLAND, The nature and varieties of leucocytes. Laboratory Reports, Royal College of Physicians, Edinburgh 1891. Vol. 3.

— The development of lymphatic glands. The Journal of Pathol. and Bact. 1894. Vol. 2.

— On the granulated leucocytes. The Journal of Physiology. 1896. Vol. 19.

GUSSENBAUER, Ueber die Veränderungen des quergestreiften Muskelgewebes bei der traumatischen Entzündung. Arch. f. klin. Chir. 1871. Bd. 12.

HAYAMI, Ueber die regressiven Veränderungen bei der eitrigen Entzündung. Zeitschr. f. d. med. Gesellsch. zu Tokio 1903. Bd. 18.

— Ueber Aleuronathepatitis. Zieglers Beitr. 1906. Bd. 39.

HAMMERL, Ueber die beim Kaltblüter in Fremdkörper eingewanderten Zellformen usw. Zieglers Beitr. 1896. Bd. 19.

HELLY, Zur Morphologie der Exsudatzellen und zur Spezifität der weißen Blutkörperchen. Zieglers Beitr. 1905. Bd. 37.

HELLY, Die hämatopoetischen Organe in ihren Beziehungen zur Pathologie des Blutes. Nothnagels Hnndb. d. Pathol. u. Ther. 1906. Bd. 8. 1. Abtl. 2. Teil.

HEIDENHAIN, Mikroskopische Beiträge zur Anatomie und Physiologie der Nieren. Arch. f. mikr. Anat. 1873. Bd. 10.
— Versuche über den Vorgang der Harnabscheidung. Arch. f. gesamte Physiol. 1874. Bd. 9.
— Plasma und Zellen. 2. Lief. 1911. Jena.
HERXHEIMER, Wirkungsweise des Tuberkelbacillus bei experimenteller Lungentuberkulose. Zieglers Beitr. 1903. Bd. 33.
HERZ, Akute Leukämie. 1910. Wien.
HERZOG, Ueber die Heilungsvorgänge am Peritoneum nach Ruptur einer Dermoidcyste des Ovariums. Zieglers Beitr. 1912. Bd. 53.
HESS, Ueber die bei der akuten gelben Leberatrophie auftretenden Regenerationprozesse. Zieglers Beitr. 1913. Bd. 56.
HIRONAKA, Ueber das Schicksal der Eier von Schistosomum japonicum im Gewebe und über die durch Eier hervorgerufenen Fremdkörperriesenzellen. Zeitschr. f. med. Gesellsch. zu Kioto. 1910. Bd. 7. Heft 2.
HOFFMANN und LANGERHANS, Ueber den Verbleib des in die Zirkulation eingeführten Zinnobers. Virch. Arch. 1869. Bd. 48.
HOYER, Beitrag zur Kenntnis der Lymphdrüsen. Arch. f. mikr. Anat. 1889. Bd. 34.
— Ueber den feineren Bau der Milz von Fischen, Amphibien, Reptilien und Vögeln Inaug.-Dissert. 1892. Straßburg.
— Zur Histogenese des Knochenmarks. Centralbl. f. med. Wissensch. 1899.
JAGIC, Ueber die Granulationen der weißen Blutkörperchen. Berl. klin. Wochenschr. 1909. No. 26.
JOEST, Zur Histogenese der Lymphdrüsentuberkulose. Verhandl. d. Deutsch. patholog. Gesellsch. Straßburg 1912.
JOEST und EMSHOFF, Studien über die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels und die Frühstadien der Lymphdrüsentuberkulose. Virch. Arch. 1912. Bd. 210.
JOLLY, Clasmatocyten et Mastzellen. C. r. Soc. Biol. 1900. Année 52.
— Karyokinèse des globules blancs dans la lymphe péritonéale du rat. C. r. Soc. Biol. 1900. Année 52.
— Cellules plasmatiques, cellules d'Ehrlich et Clasmatocytes. C. r. Assoc. Anat. Lyon. 1901.
— Recherches sur les ganglions lymphatiques des oiseaux. Arch. d'Anat. micr. 1910. T. 11.
JOLLY et ACUNA, Les leukocytes du sang chez les embryons des mammifères. Arch. d'Anat. micr. 1905. T. 7.
JUSTI, Ueber die Plasmazellen usw. Virch. Arch. 1897. Bd. 150.
KANTHACK and HARDY, The morphology and distribution of the wandering cells of Mammalia. Journ. of Physiol. 1894/95. Vol. 17.
KAMMERER und MEYER, Ueber morphologische Veränderungen von Leukocyten außerhalb des Tierkörper. Folia haemat. 1909. Bd. 7.
KATSURADA, Ein kurzer Rückblick über die Entdeckung von Schistosomum haematobium japonicum. Festschr. f. M. MIRUA 1905. Tokio.
KEY und RETZIUS, Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. 1. u. 2. Teil. 1875. Stockholm.
KIENER und DUCLERT, Sur la mode de formation et de quèrison des abscès. Arch. de méd. expér. 1893. T. 5.
KIRBY, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes. Zieglers Beitr. 1892. Bd. 11.
KIYONO, Ueber die vitale Färbung mit Lithionkarmin. Verhandl. d. Japan. Pathol. Gesellsch. 2. Tagung. 1912. Tokio.

— und KIKUCHI, Ueber die vitale Färbung mit Indigkarmin. Verhandl. d. Japan. Pathol. Gesellsch. 2. Tagung. 1912. Tokio.

KLING, Studien über die Entwicklung der Lymphdrüse beim Menschen. Arch. f. mikr. Anat. 1904. Bd. 63.

KOHN, Ueber das Pigment in der Neurohypophyse des Menschen. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1910. Bd. 75.

KOLOSSOW, Ueber die Struktur des Pleuroperitoneal- und Gefäßepithels. Arch. f. mikr. Anat. 1893. Bd. 42.

KRASKE, Experimentelle Untersuchung über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes. Habilitationsschrift 1878. Halle.

KROMPECHER, Beiträge zur Lehre von den Plasmazellen. Zieglers Beitr. 1900. Bd. 24.

— Vergleichende biologisch-morphologische Studien betreffend die Fibroblasten und Makrophagen. Zieglers Beitr. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1913. Bd. 56.

KRÜCKMANN, Ueber Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. Virch. Arch. 1894. Bd. 134. Suppl.-Heft.

KUSAMA, Ueber Aufbau und Entstehung der toxischen Thrombose und deren Bedeutung. Zieglers Beitr. 1913. Bd. 55.

LABBE, Etude du ganglion lymphatique dans les infections aigues. Thèse de Paris 1898

LAHOUSE, Recherches expérimentales sur l'influence exercée sur la structur du foie par la ligature du canal choledoque. Archiv de biologie. 1887. T. 7.

LANGHANS, Ueber Riesenzellen mit wandständigen Kernen in Tuberkeln. Virch. Arch. 1868. Bd. 42.

LEBER, Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Fortschritt der Medizin 1888. Bd. 6.

LOELE, Ueber vitale Granulafärbung mit sauren Farbstoffen. Folia haemat. Bd. 14. 1913.

LÖWIT, Ueber Neubildung und Zerfall weißer Blutkörperchen. Wien. Akad. Math.-nat. Kl. 1885. Abt. III. Bd. 92.

— Die Anordnung und Neubildung von Leukoblasten und Erythroblasten in den Blutzellen bildenden Organen. Arch. f. mikr. Anat. 1891. Bd. 38.

— Die Entstehung der polynukleären Leukocyten. Folia haemat. 1907. Bd. 4.

LÖWENTHAL, Verhalten der quergestreiften Muskulatur bei atrophischen Zuständen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1898. Bd. 13.

LWOFF, Ueber die Entwicklung der Fibrillen des Bindegewebes. Sitzungsb. d. k. k. Akad. d. Wiss. Wien, math.-natur. Klasse 1889. Bd. 3. Abt. I.

MANASE, Ueber Granulationsgeschwulst mit Fremdkörperriesenzellen. Virch. Arch. 1894. Bd. 136.

v. MARSCHALKO, Ueber die sogenannten Plasmazellen, ein Beitrag zur Kenntnis der Herkunft der entzündlichen Infiltrationszellen. Arch. f. Dermatologie u. Syphilis. Bd. 30.

— Zur Plasmazellenfrage. Centralbl. f. allg. Path. u. Anat. 1899. Bd. 10.

MARCHAND, E., Ueber die Bildungsweise der Riesenzellen um Fremdkörper und Einfluß des Jodforms hierauf. Virch. Arch. 1883. Bd. 93.

MARCHAND, F., Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beitr. 1888. Bd. 4.

— Der Prozeß der Wundheilung. Deutsche Chirurgie, herausg. v. BRUNNS u. BERGMANN, 16. Lief. 1901.

— Ueber Klasmatocyten, Mastzellen, Phagocyten des Netzes. Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch. Tagung 1901.

— Ueber die Bedeutung der großkernigen Wanderzellen bei der durch Einführung kleiner Fremdkörper in die Bauchhöhle erzeugten Entzündung. Sitzungsb. d. Gesellsch. z. Beförderung d. ges. Naturw. 1899. Nr. 6.
— Ueber die Veränderungen der Peritonealepithelien (Deckzellen) bei der Einheilung kleiner Fremdkörper. Sitzungsb. d. Gesellsch. z. Beförderung d. ges. Naturw. 1897. Nr. 3.
— Ueber die bei Entzündung in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen. Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch. 1. Tagung. 1898.
— Ueber die histologischen Veränderungen bei der Pest. Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 38.
— Ueber die Entzündung. Med. Klinik 1912. No. 50.
— Ueber die Herkunft der Lymphocyten und ihre Schicksale bei der Entzündung. Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 16. Tagung 1913. Marburg.

MARTINOTTI, Le Plasmazellen. Giornale Italiano delle Malattie Veneree e delle Pelle. Fasc. 4. e 5. Milano 1910.
— Ueber das Verhalten der Plasmazellen und der Gefäße in den Lymphdrüsen nach Durchschneidung der Nerven. Virch. Arch. 1911. Bd. 202.

MASUDA, Untersuchung über die Zellfunktion mit Hilfe der vitalen Färbung. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. 1911. Bd. 9.

MAXIMOW, Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung des Bindegewebes. Zieglers Beitr. 1902. Suppl.-Heft.
— Weiteres über Entstehung, Struktur und Veränderungen des Narbengewebes. Zieglers Beitr. 1903. Bd. 34.
— Ueber entzündliche Bindegewebsneubildung bei der weißen Ratte etc. Zieglers Beitr. 1903. Bd. 35.
— Beiträge zur Histologie der eitrigen Entzündung. Zieglers Beitr. 1905. Bd. 38.
— Ueber entzündliche Bindegewebsneubildung beim Axolotl. Zieglers Beitr. 1906. Bd. 39.
— Ueber die Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo. Folia haemat. 1907. Bd. 4.
— Experimentelle Untersuchungen zur postfötalen Histogenese des myeloiden Gewebes. Zieglers Beitr. 1907. Bd. 41.
— Untersuchung über Blut- und Bindegewebe. Arch. f. mikr. Anat. 1909. Bd. 73.
— Der Lymphocyt als gemeinsame Stammzelle etc. Folia haemat. 1909. Bd. 8.
— Histiogenese der Entzündung. Verhandl. 16. internat. Kongreß, Sekt. 4 b. 1909. Budapest.

MERKEL, Ueber entzündliche und infektöse Neubildung und pathologische Organisation. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse 1903. Bd. IX. 2.

METSCHNIKOFF, Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes. Ann. de l'Inst. Past. 1887. T. 1.
— Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. Virch. Arch. 1888. Bd. 113.
— Beiträge zur vergleichenden Pathologie der Entzündung. Festschr. f. R. Virchow 1891. Berlin.
— Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892.
— Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena 1902.

MEYER, Ueber einen Fall von Fremdkörperperitonitis etc. Zieglers Beitr. 1893. Bd. 13.

MEYER und HEINKE, Ueber Blutbildung bei schweren Anämien und Leukämien. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 88.

MICHAILOF, Vergleichende Untersuchungen über die Fixierung vitaler Färbungen im Warmblüterorganismus. Inaug.-Diss. Heidelberg 1911.

MÖBIUS, Zellvermehrung in der Milz beim Erwachsenen. Arch. f. mikr. Anat. 1885. Bd. 24.

MÖNCKEBERG, Ueber das Verhalten des Pleuroperitonealepithels bei der Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beitr. 1903. Bd. 34.

MOLLIER, Die Blutbildung in der embryonalen Leber des Menschen und der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat. 1909. Bd. 74.

— Entwicklung der embryonalen Blutgefäße. Handb. d. Entwicklungsgesch. v. Hertwig Bd. 1.

— Ueber den Bau der kapillären Milzvenen. Arch. f. mikr. Anat. 1910/11. Bd. 74.

MORAWITZ und REHN, Ueber einige Wechselbeziehungen der Gewebe in den blutbildenden Organen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 92.

NAKAMURA, Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Schistosomyasis haematob. japon. Zeitschr. d. med. Gesellsch. zu Kioto 1909. Bd. 5.

NAKANO, Beiträge zur Kenntnis der histologischen Oxydasareaktion, der Supravital- und Vitalfärbung. Folia haemat. 1913 Bd. 15.

NAKAYAMA, Ueber die Entwicklung und Schicksal der Schistosomumeier im tierischen Organismus. Zeitschr. der med. Univ. zu Fukuoka 1909. Bd. 3.

NAEGELI, Ueber die Bildung von Riesenzellen mit wandständigen Kernen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 19.

— Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 2. Aufl. 1912.

NEUMANN, Ueber die Heilungsprozesse nach Muskelverletzung. Arch. f. mikr. Anat. 1868. Bd. 4.

NIKIFOROFF, Untersuchungen über den Bau und die Entwicklungsgeschichte des Granulationsgewebes. Zieglers Beitr. 1890. Bd. 8.

OGATA, Beiträge zur experimentell erzeugten Lebercirrhose usw. Zieglers Beitr. 1913. Bd. 55.

OKA, Zur Histologie der Vinylaminnephritis. Virch. Arch. 1913. Bd. 214.

OPPENHEIMER, Experimentelle Beiträge zur Histogenese des miliaren Lebertuberkels Virchows Arch. 1908. Beiheft z. Bd. 194.

PAPPPENHEIM, Atlas der menschlichen Blutzellen. Jena 1905 (Suppl. I u. II).

PAPPENHEIM und NAKANO, Beiträge über Beziehungen zwischen Vitalfärbung, Supravitalfärbung und Oxydasereaktion. Folia haemat. 1912. Bd. 14.

PAPPENHEIM, Einige Worte über Histiocyten, Splenocyten und Monocyten. Folia haemat. 1913. Bd. 16.

PAPPENHEIM und FUKUSHI, Milzstudien. Folia haemat. 1913. Bd. 16.

PAPPENHEIM, Ueber die Natur der einkernigen lymphoiden Zellformen in den entzündlichen Exsudaten seröser Höhlen, speziell des Peritoneums beim Meerschweinchen. Centralbl. f. allg. Pathol. u. Anat. 1913. Bd. 24.

PARDI, Eritrociti nucleati and anucleati leucoblastice e cellule giganti nel grande omento del coniglio. Arch. ital. di anat. e di embriol. 1904. Vol. 4.

PAREMUSOFF, Zur Kenntnis der Zellen der Milzpulpa. Folia haemat. 1911. Bd. 11 u. 12.

PARI, Ueber die Anwendbarkeit vitaler Karmineinspritzungen für die pathologische Anatomie. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1910. Bd. 4.

PAULSEN, Zellvermehrung und Begleiterscheinungen in hyperplastischen Lymphdrüsen und Tonsillen. Arch. f. mikr. Anat. 1885. Bd. 24.

PAULINSKY, Ueber die Ausscheidung des indigschwefelsauren Natrons (und Karmins) in den Nieren unter normalen und pathologischen Bedingungen. Virch. Arch. 1880. Bd. 97.

PECKELMACHER, Experimentelle Nekrose und Degeneration der Leber. Zieglers Beitr. 1913. Bd. 57.

PIELSTICKER, Ueber traumatische Nekrose und Regeneration quergestreifter Muskeln beim Menschen. Virch. Arch. 1909. Bd. 198.

PODWYSSOTZKI, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des Lebergewebes. Zieglers Beitr. 1886. Bd. 1.

— Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe. Zieglers Beitr. 1888. Bd. 2.

PONFICK, Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus. Virch. Arch. 1869. Bd. 48.

— Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber. Virch. Arch. 1895. Bd. 138. Suppl.

PORCILE, Untersuchungen über die Herkunft der Plasmazellen in der Leber. Zieglers Beitr. .1904. Bd. 36.

RADOS, Die Ausscheidung von intravenös injiziertem Karmin und Trypanblau im Auge. Arch. f. Ophthalmologie 1913. Bd. 85. 3. Heft.

RACHMANOW, Beiträge zur vitalen Färbung des Zentralnervensystems. Folia neurobiologica 1913. Bd. 7a. No. 9.

RANVIER, Des clasmatocytes. Arch. de l'anat. microsc. 1899/1900. T. 3.

— Les clasmatocytes, les cellules fixes du tissu conjunctif et les globules du pus. C. r. hebd. des séances de l'Acad. 1893. T. 116.

RAUBITSCHEK, Ueber Beziehungen mütterlicher Erkrankungen zu den Orgauen der Toten und Neugeborenen. Zieglers Beitr. Bd. 57. 1914.

v. RECKLINGHAUSEN, Ueber Eiter- und Bindegewebskörperchen. Viich. Arch. 1863. Bd. 28.

— Ueber Hämochromatose. Tagebl. d. 62. Versamml. deutsch. Naturf. u. Aerzte in Heidelberg 1889.

REINKE, Experimentelle Untersuchungen über die Proliferation und Weiterentwicklung der Leukocyten. Zieglers Beitr. 1889. Bd. 5.

— Zellstudien. Arch. f. mikr. Anat. 1894. Bd. 43.

RENAUT, Les cellus connectives rhagiocrines. Arch. d'anat. microsc. 1907. T. 9.

RENAUT et DUBREUIL, Sur les cellules rhagiocrines libres du liquide des diverses séreuses. C. r. Soc. Biol. 1906. T. 69.

RETTERER, Les decouvertes récentes relatives au développement du tissu conjunctif. Journ. de l'anat. et de la physic. norm. et pathol. 1892. T. 28.

RIBBERT, Untersuchungen über die normale und pathologische Physiologie der Niere. Bibliotheca medica 1896. C. 4. Kassel.

— Ueber Regeneration und Entzündung der Lmyphdrüsen. Zieglers Beitr. Bd. 6.

— Die Abscheidung intravenös injizierten gelösten Karmins in den Geweben. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 4.

ROLOFF, Ueber die Rolle des Pleuroperitonealepithels bei der Entzündung bindegewebiger Adhäsionen. Arb. a. d. Pathol. Inst. zu Tübingen 1896. Bd. 2.

ROSE, Das Verhalten des großen Netzes nach peritonealen Injektionen körniger Stoffe. Inaug.-Diss. 1907. Straßburg.

ROUS, A transmissible avian neoplasm. Journ. of exper. Med. 1910. Vol. 12.

— A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. Journ. of exper. Med. 1911. Bd. 13.

ROWLEY, A fatal anaemia with enormous numbres of circulating phagocytes. Journ. of Exp. Med. 1908. Vol. 10.

Ruffer, The phagocytes of the alimentary canal. Quart. Journ. of Mic. Sc. 1890. Vol. 30.
Saltykow, Ueber die Genese der carcinoiden Tumoren. Zieglers Beitr. 1912. Bd. 54.
Sabin, Die Entwicklung des Lymphgefäßsystems. Kneibel-Mall, Handbuch der Entwicklungsgeschichte 1911. Bd. 2.
Saxer, Ueber die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der roten und weißen Blutkörperchen. Anat. Hefte 1896. Bd. 19.
Schaffer, Die Plasmazellen. Sammlung anatomischer und physiologischer Vorträge und Aufsätze. Jena 1910.
Schäffer, Ueber die histologischen Veränderungen der quergestreiften Muskelfasern in der Peripherie von Geschwülsten. Virch. Arch. 1887. Bd. 110.
Schilling, Zur Morphologie, Biologie und Pathologie der v. Kupfferschen Sternzellen, besonders der menschlichen Leber. Virch. Arch. 1909. Bd. 196.
Schläpfer, Ueber den Bau und die Funktion der Epithelzellen des Plexus chorioideus. Zieglers Beitr. Suppl. VII. 1905.
Schlecht, Experimentelle Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung des Lithionkarmins unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Zieglers Beitr. 1907. Bd. 40.
Schleip, Atlas für Blutkrankheiten etc. Berlin 1907.
— Die Homburger Trichinosisepidemie und die für Trichinosis pathognomische Eosinophilie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 80.
Schlessinger, Ueber Plasmazellen und Lymphocyten. Virch. Arch. 1902. Bd. 169.
Schmidt, A., Zur Pathologie der Niere (Ueber den Ort und Vorgang der Karminausscheidung). Arch. f. ges. Physiol. 1891. Bd. 48.
Schmidt, M. B., Ueber Blutzellenbildung in der Leber und Milz. Zieglers Beitr. 1892, Bd. 11.
Schmincke, Die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern bei den Sauropsiden. Zieglers Beitr. 1908. Bd. 43.
Schnaudigel, Die vitale Färbung mit Trypanblau am Auge. Arch. f. Ophthalmologie 1813. Bd. 86. S. 93.
Schott, Morphologie und experimentelle Untersuchungen über Bedeutung und Herkunft der Zellen der serösen Höhlen und der sogenannten Makrophagen. Arch. f. mikr. Anat. 1909. Bd. 74.
Schottländer, Ueber Eierstocktuberkulose. 1897 Jena.
Schridde, Weitere Untersuchungen über die Körnelung der Plasmazellen. Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. 1905. Bd. 16.
— Ueber die Wanderungsfähigkeit der Plasmazellen. Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1906. 10. Tagung.
— Myeloblasten, Lymphoblasten und lymphoblastische Plasmazellen. Zieglers Beitr. 1907. Bd. 41.
Schridde, Die Entstehung der kleinzelligen Infiltration. Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. 1912. Bd. 23.
— Studien und Frage zur Entzündungslehre. Jena 1910.
v. Schuhmacher, Ueber die Lymphdrüsen des Macacus rhesus. Arch. f. mikr. Anat. 1896. Bd. 48.
Schulemann, Vitalfärbung und Chemotherapie. Arch. d. Pharmazie 1912. Bd. 250. Heft 4.
— Beiträge zur Vitalfärbung. Arch. f. mikr. Anat. 1912. Bd. 79.
— Chemische Konstitution und Vitalfärbungsvermögen. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1912. Bd. 11.

SCHWARZ, Studien über im großen Netz des Kaninchens vorkommende Zellformen. Virch. Arch. 1905. Bd. 179.

SCHWENKENBECHER und SIEGEL, Ueber die Verteilung der Leukocyten in der Blutbahn. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 92.

SHERRINGTON und BALLANCE, Ueber die Entstehung des Narbengewebes. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1890. Bd. 1.

SIEBEL, Ueber das Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn. Virch. Arch. 1886. Bd. 104.

SPULER, Beiträge zur Histologie und Histogenese der Binde- und Stützsubstanz. Anat. Hefte 1897. Bd. 7.

STÄUBLI, Klinische und experimentelle Untersuchungen über Trichinosis und über die Eosinophilie im allgemeinen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 85.

— Ueber Eosinophilie. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge 1909. No. 543.

STERNBERG, Ueber die Rolle der Leukocyten bei den chronisch infektiösen Entzündungen. Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1913. 16. Tagung. Marburg.

SUDAKEWITSCH, Riesenzellen und elastische Fasern. Virch. Arch. 1889. Bd. 115.

STSCHASTNYI, Ueber die Histogenese der eosinophilen Granulationen im Zusammenhang mit der Hämolyse. Zieglers Beitr. 1906. Bd. 38.

SUZUKI, Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena 1912.

TISCHNER, Vergleichende Untersuchung zur Pathologie der Leber. Virch. Arch. 1904. Bd. 175.

THOMÉ, Endothelien als Phagocyten (aus den Lymphdrüsen von Macacus cynomolgus). Arch. f. mikr. Anat. 1898. Bd. 52.

— Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Lymphknoten. Jenaische Zeitschr. f. Naturwissensch. 1903. Bd. 37.

TRAINA, Ueber das Verhalten des Fettes und der Zellgranula bei chronischem Marasmus und akuten Hungerzuständen. Zieglers Beitr. 1904. Bd. 35.

TSCHASCHIN, Ueber vitale Färbung der Chondriosomen in Bindegewebszellen mit Pyrrholblau. Fol. haemat. 1912. Bd. 14.

— Ueber die Lymphocyten und die „ruhenden Wanderzellen“ des Bindegewebes. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1913.

— Ueber die Herkunft und Entstehungsweise der lymphocytoiden (leukocytoiden) Zellen, der „Polyblasten“ bei der Entzüudung. Folia haemat. 1913. Bd. 16.

TÜRK, Vorlesung über klinische Hämatologie. Wien 1904. I. Teil.

UNNA, Ueber Plasmazellen, insbesondere beim Lupus. Monatsbl. f. prakt. Derm. 1891. Bd. 12.

— Histologischer Atlas der Pathologie der Haut. 1897—1910. Lief. 6 u. 7.

— und GOLODETZ, Zur Chemie der Haut. Dermatolog. Wochenschr. 1913. Bd. 56.

VOLKMANN, Ueber die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes bei Menschen und Säugetier. Zieglers Beitr. 1893. Bd. 12.

WALLGREN, Experimentelle Untersuchungen über peritoneale Injektion mit Streptococcus. Zieglers Beitr. 1899. Bd. 25.

— Zur Kenntnis der lymphoiden Zellen des Kaninchenblutes. Folia haemat. 1909. Bd. 8.

— Zur Kenntnis der Plasmastruktur der Plasmazelle. Zieglers Beitr. 1911. Bd. 51.

WATANABE, Wirkung der Tuberkelbacillen auf die Lunge. Zieglers Beitr. 1902. Bd. 31.

WEBER, Ueber die Neubildung quergestreifter Muskelfasern, insbesondere die regressive Neubildung derselben nach Verletzung. Virch. Arch. 1867. Bd. 39.

WECHSBERG, Beitrag zur Lehre von der primären Einwirkung des Tuberkelbacillus. Zieglers Beitr. 1901. Bd. 29.

WEIDENREICH, Ueber Blutlymphdrüse etc. Anat. Anz. 1901. Bd. 20.

— Ueber die zelligen Elemente der Lymphe und der serösen Höhlen. Verhandl. der Deutsch. Anat. Gesellsch. 1905. Würzburg.

— Zur Morphologie und morphologischen Stellung der granulierten Leukocyten und Lymphocyten des Blutes und der Lymphe. Arch. f. mikr. Anat. 1909. Bd. 73.

— Die Morphologie der Blutzellen und ihre Beziehung zueinander. Anatomical Record 1910. Vol. 4. No. 9.

— Blutkörperchen und Wanderzellen. Jena 1911.

— Die Leukocyten und verwandten Zellformen. Wiesbaden 1911.

WEIDENREICH und DOWNEY, Ueber die Bildung der Lymphocyten in Lymphdrüse und Milz. Arch. f. mikr. Anat. 1912. Bd. 80.

WIESZENIEWSKI, Veränderungen nach temporärer Abklemmung der Nierenarterie. Zieglers Beitr. 1912. Bd. 53.

WITTICH, Ueber Harnsekretion und Albuminurie. Virch. Arch. 1856. Bd. 10.

YAMAGIWA, Ueber entzündliche Gefäßneubildung. Virch. Arch. 1893. Bd. 132.

— Ein kurzer Rückblick auf die histologische Entwicklung unserer Kenntnisse über Hepatitis parasitoria embolischer Natur. Zeitschr. d. Univ. Tokio (med. Fakult.) Bd. 4.

ZACHARIADES, Du developpement de la fibrille conjunctive. C. r. de l'acad. d. sciences 1898. T. 126.

ZIEGLER, E., Untersuchungen über die pathologische Bindegewebs- und Gefäßneubildung. Würzburg 1876.

— Ueber die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsneubildung. Verhandl. d. 10. internat. med. Kongr. Berlin 1890. Bd. 2.

— Ueber entzündliche Bindegewebsneubildung. Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. Berlin 1902. 5. Tagung.

ZIEGLER, K., Histologische Untersuchung über das Oedem der Haut und des Unterhautzellgewebes. Zieglers Beitr. 1904. Bd. 36.

— Ueber die Bedeutung der großen mononukleären ungekörnten Zellen. Folia haemat. 1908. Bd. 6.

Erklärung der Abbildungen.

Die meisten Figuren wurden unter Benutzung der Zeißschen Immers. Obj. $^1/_{12}$, Okul. 3 entworfen. Die Kontrastfärbung der Präparate geschah meistens mit Meyers Hämalaun.

Tafel I.

Fig. 1. Mononukleäre Makrophagen aus peritonealem Exsudat eines Kaninchens.

A. Deckzellen des peritonealen Gewebes aus einem Abkratzpräparat eines normalen Kaninchens.

Fig. 2. Blut aus einem Schnittpräparat der Vena hepatica. Kombiniertes Bild.

A. Histiocyten mit gelblich-braunen Pigmentschollen aus der Vena lienalis.

Fig. 3. Netz (Ratte) ausgebreitet. Vitale Pyrrholblaufärbung; Doppelfärbung mit Neutralrot.

A. Blutgefäße mit Endothelzellen. Fbl. Fibroblasten. Hst. Histiocyten. Lmz. Lymphocyten. Mst. Mastzellen. (Kerne der Serosadeckzellen nicht mitgezeichnet.)

Fig. 4. Histiocyten im Netz einer mit Pyrrholblau vital gefärbten Ratte; Kontrastfärbung mit Neutralrot. 24 Stunden nach der peritonealen Injektion von Tuscheaufschwemmung.

Fig. 5. Fibroblasten bei einer entzündlichen Neubildung des Peritoneums; aus einem 7 Tage alten Präparate nach der intraperitonealen Einheilung des Schwammstückchens.

Fig. 6. Histiocyten aus dem eben erwähnten Präparat.

Tafel II.

Fig. 7. Entzündetes Netzgewebe 24 Stunden nach der intraperitonealen Einheilung des Schwammstückchens.

Fbl. Fibroblasten. Hst. Histiocyten. Lkz. Polynukleäre Leukocyten. Lmz. Lymphocyten.

Fig. 8. Ansammlung der Histiocyten um ein Schwammbälkchen (Sch) aus einem 6 Tage alten Präparate nach der intraperitonealen Einheilung des Schwammstückchens.

Fbl. Fibroblasten. Hst. Histiocyten. Rz. Histiocytäre Riesenzellen. M. A. Mitose eines Fibroblasten.

Fig. 9 und 10. Neugebildete Blutgefäße aus 6 und 9 Tage alten Präparaten bei der intraperitonealen Einheilung des Schwammstückchens.

Edz. Endothelzellen der Blutgefäße. Fbl. Fibroblasten. Hst. Histiocyten. Lmz. Lymphocyten. M. Mitose eines Histiocyten.

Fig. 11. Neubildung der Deckzellen an der Oberfläche der Fibrinmasse bei Pericarditis fibrinosa (Versuch No. 43).

Dkz. Neugebildete Deckzellen. Fbl. Fibroblasten. Hst. Histiocyten.

Tafel III.

Fig. 12. Narbengewebe aus einem 25 Tage alten Präparate nach der intraperitonealen Einheilung des Schwammstückchens. Doppelfärbung mit Methylgrün-Pyronin.

Fig. 13. Narbengewebe aus einem 80 Tage alten Präparate nach der intraperitonealen Fremdkörpereinheilung.

Fbl. Fibroblasten. Hst. Histiocyten. Lmz. Lymphocyten und Uebergangsformen. Plz. Plasmazellen MARSCHALKOS. M. Mitose einer lymphatischen Zelle.

Fig. 14. Lymphsinus einer mesenterialen Lymphdrüse beim normalen Kaninchen.

Dkz. Deckzellen des Randsinus. Lmz. Lymphocyten. Rtz. Retikulumzellen der follikulären Stränge.

Fig. 15. Regeneration der Lymphdrüse 7 Tage nach der Exzision.

a. Gewebsneubildungszone. Hst. Histiocyten. Rz. Riesenzellen. Rkz. Retikulumzellen des interfollikulären Gewebes. M. Mitose einer Retikulumzelle.

Fig. 16. Neubildung der Histiocyten aus dem interfollikulären Gewebe bei einer spontan entwickelten Krankheit einer Lymphdrüse (Versuch No. 67).

Hst. Histiocyten. Rkz. Retikulumzellen.

Tafel IV.

Fig. 17. Rote Pulpa einer normalen Kaninchenmilz. Die Retikuloendothelien und zwischen denen vorhandene Histiocyten (Splenocyten) sind mit Karminkörner angefüllt.

Fig. 18. Anfangsstadium der Leberregeneration (Versuch No. 90).

a. Nekrotische Schicht, wo die Leberzellen (L) zugrunde gegangen sind und die zahlreichen histiocytären Makrophagen (Hst.) sich ansammelten. b. Normales Gewebe; die KUPFFERschen Sternzellen (St) sind schon zum Teil angeschwollen.

Fig. 19. Fortgeschrittenes Stadium der Lebergenergeration (Versuch No. 91). Ansammlung der zahlreichen histiocytären Makrophagen.

L. Nekrotische Leberzellen.

Fig. 20. Enorm große Riesenzellen in den nekrotischen Herden der Leber (Versuch No. 92).

Hst. Histiocyten.

Fig. 21. Ein durch Parasiteneier hervorgerufener Tuberkel einer Kaninchenleber bei der Schistosomyasis (Versuch No. 80).
L. Nekrotische Leberzellen. P. Parasiteneier. W. Infiltration der Wanderzellen.

Fig. 22. Lebergewebe nach der Choledochusunterbindung (Versuch No. 96). Die Leberzellen sind von zahlreichen hellen Vakuolen durchsetzt; zahlreiche Ansammlung der histiocytären Makrophagen.
E. Erythrocyten. G. Gallenpigmentschollen. Hst. Histiocyten.

Tafel V.

Fig. 23 und 24. Muskelregeneration nach Exzision (Versuch No. 103).
Hst. Histiocyten. M. Mitose der Histiocyten. Mf. Neugebildete Muskelfasern. Mz. Muskelzellen (Sarkoblasten).

Fig. 25. Nekrose der Nebenniere (Versuch No. 113).
E″. Abgestorbene Epithelien der Rindensubstanz. E′. Normale Epithelien der Rindensubstanz.

Fig. 26. Nebenniere bei der Chromvergiftung (Versuch No. 118).
E. Degenerierte Epithelzellen der Rindensubstanz. E′. Normale Epithelien der Rindensubstanz.

Fig. 27. Tuberkulose der Leber (Versuch No. 124).
Ep. Epitheloidzellen. Fbl. Fibroblasten. Hst. Histiocyten. L. Leberzellen. St. KUPFFERsche Sternzellen.

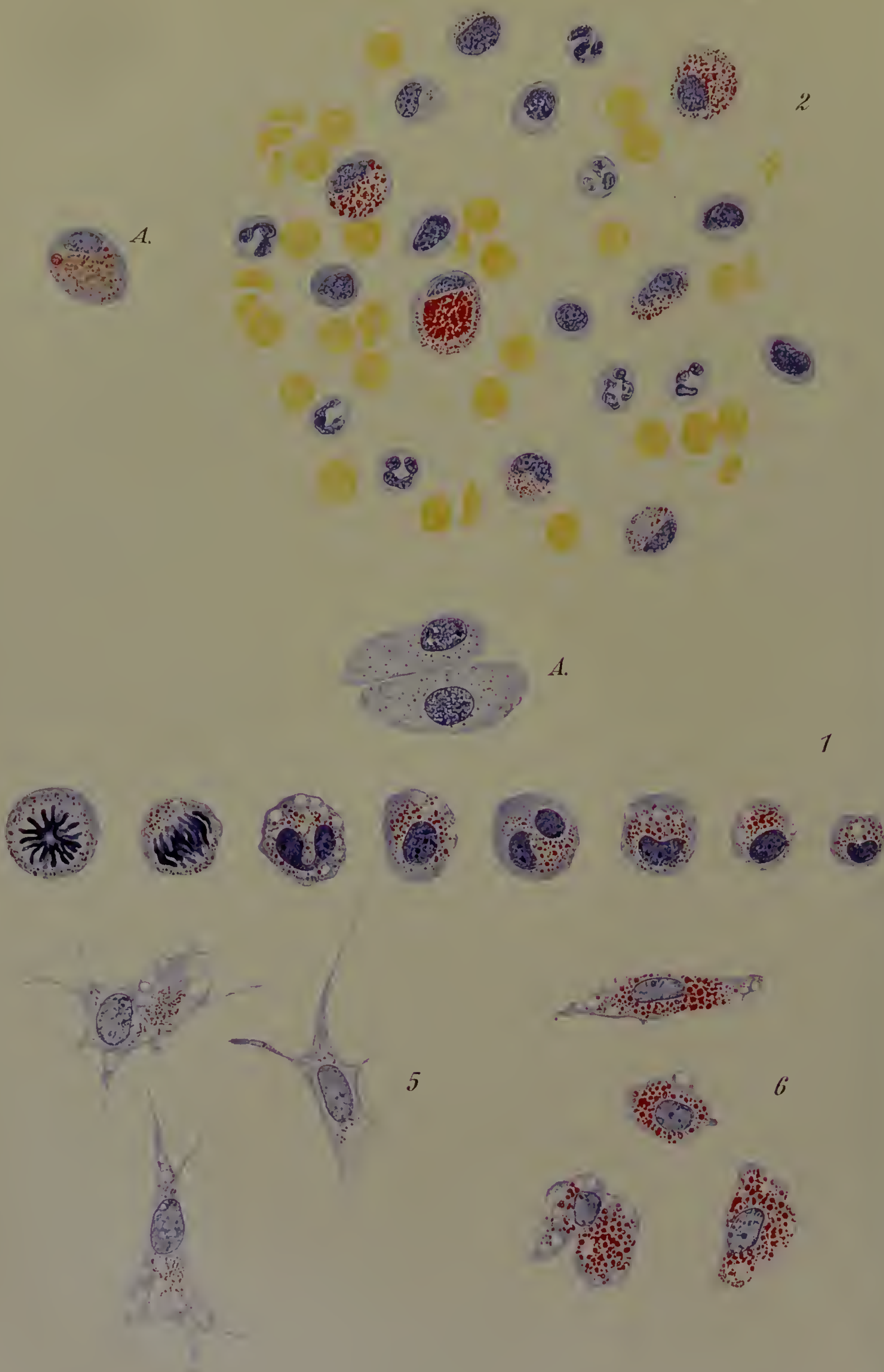
Fig. 28. Einige Exemplare der Riesenzellen aus den tuberkulösen Herden der Leber (Versuch No. 124).

Fig. 29. Das transplantierte Mäusecarcinom (Versuch No. 127).
a. Degeneration des Carcinoms. b. Carcinomgewebe. Hst. Histiocyten. K. Abgestorbene Carcinomzellen. K′. Carcinomzellen.

Fig. 30. Das transplantierte Hühnersarkom (Versuch No. 133).
a. Degenerierte Geschwulstpartie.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4407





Verlag von Gust

1.

3

Hst.

Fbl.

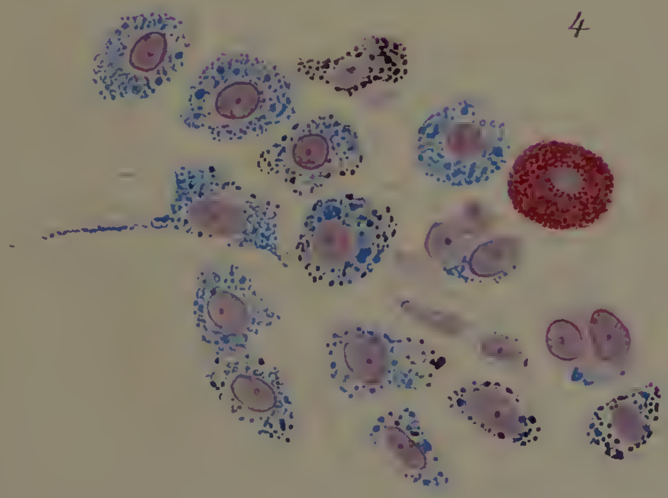
st.

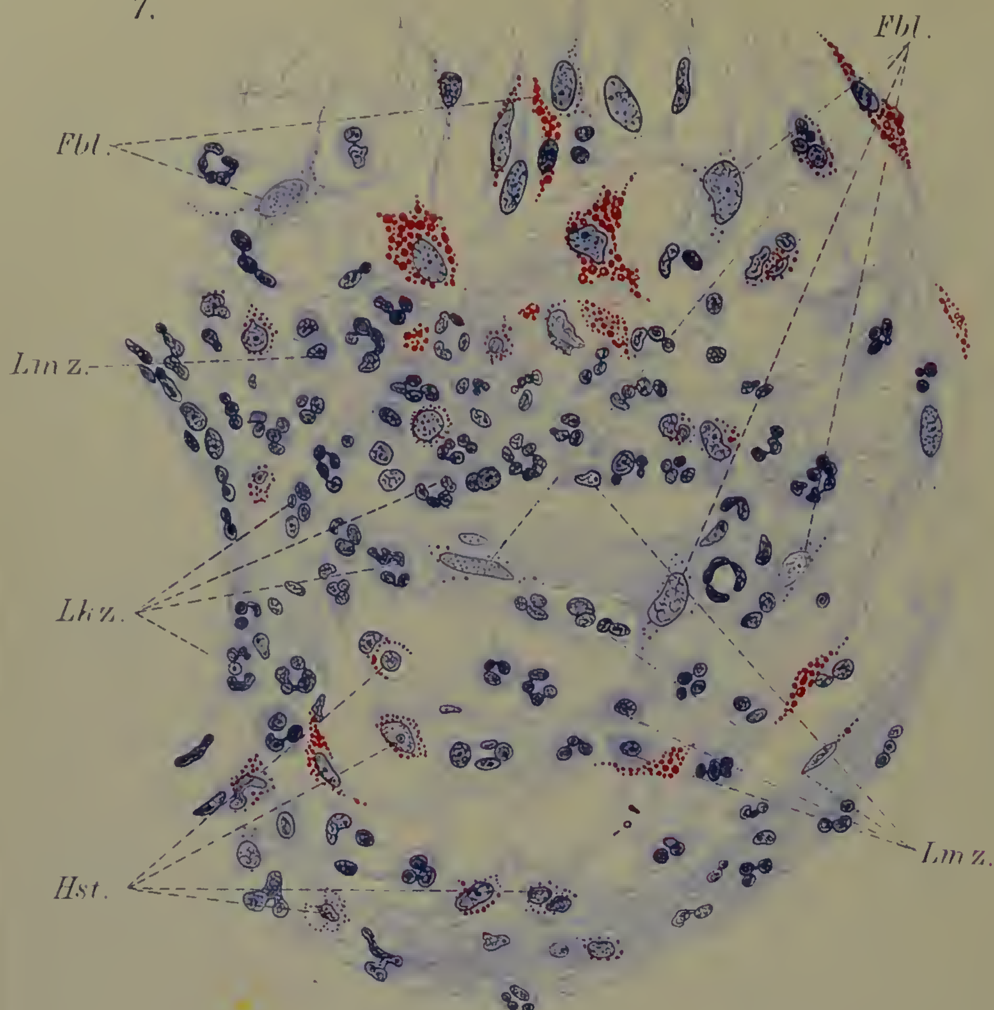
Fbl.

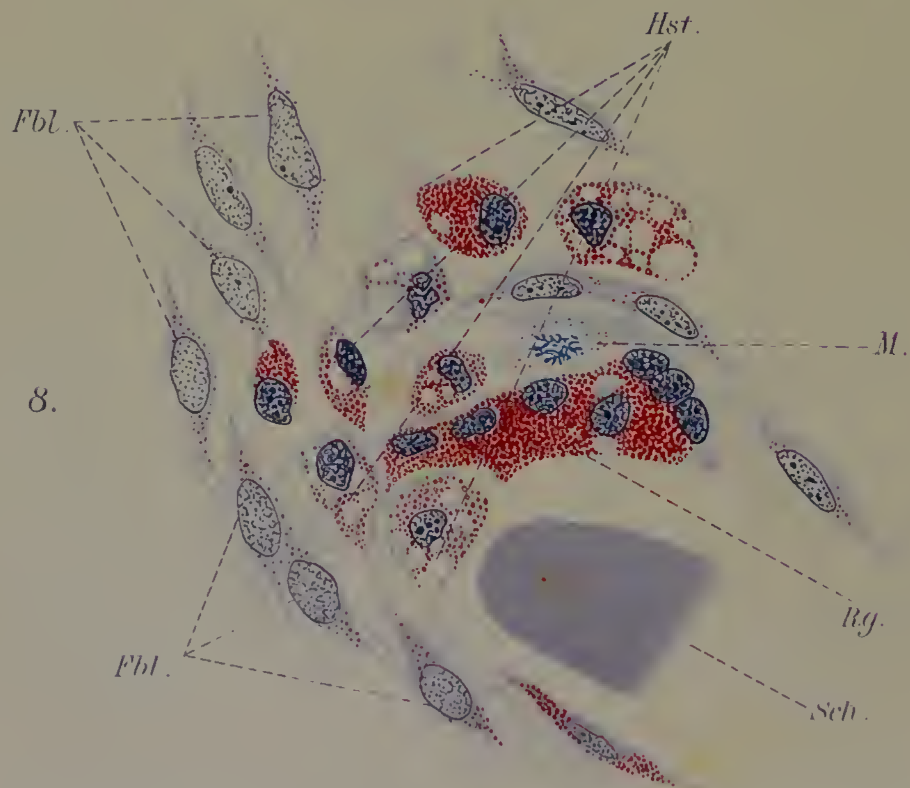
mst.

Lmz.

4



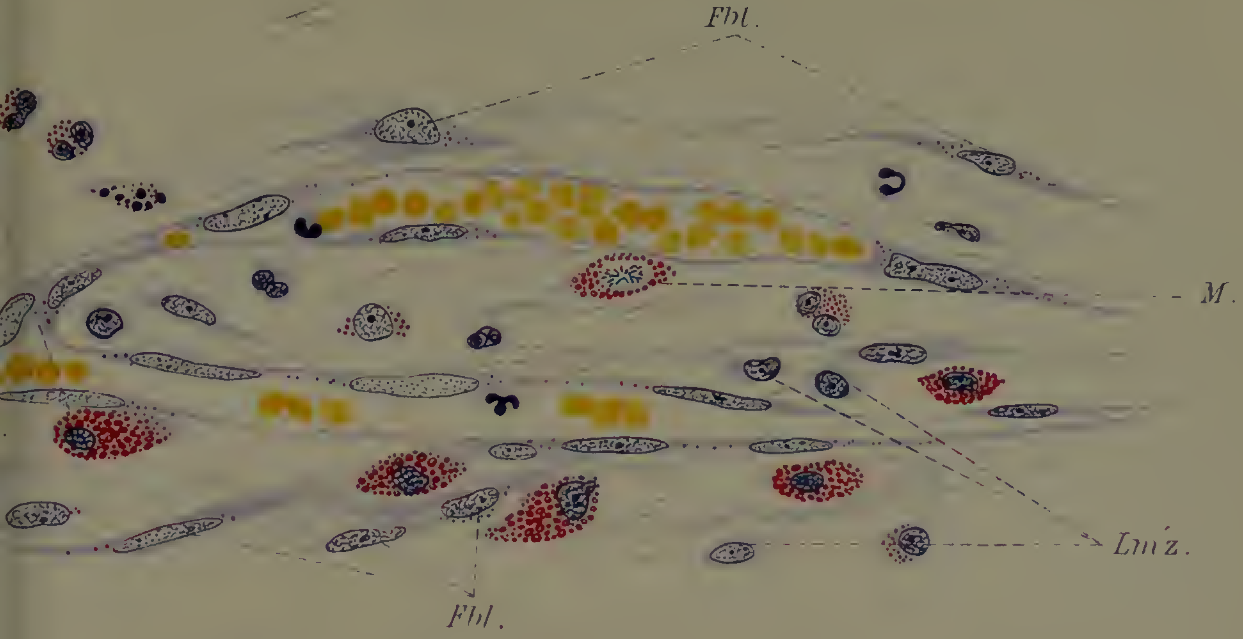


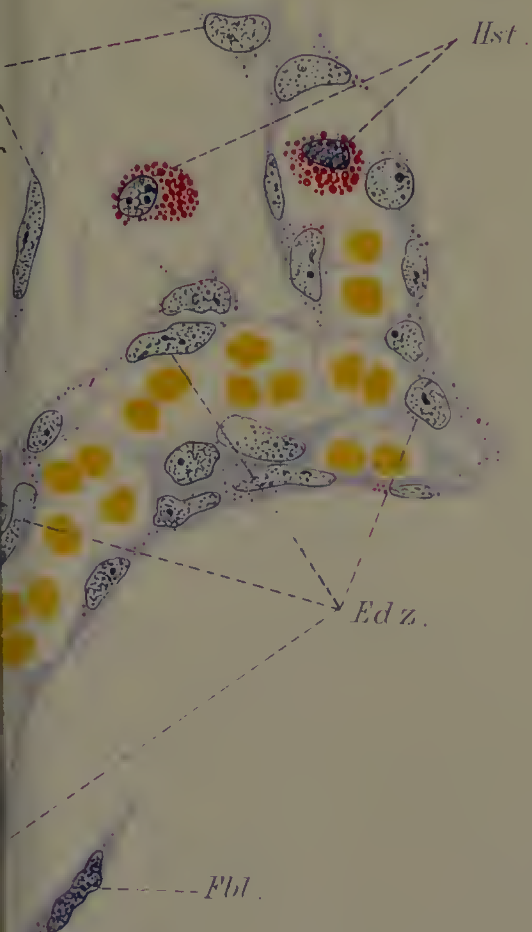


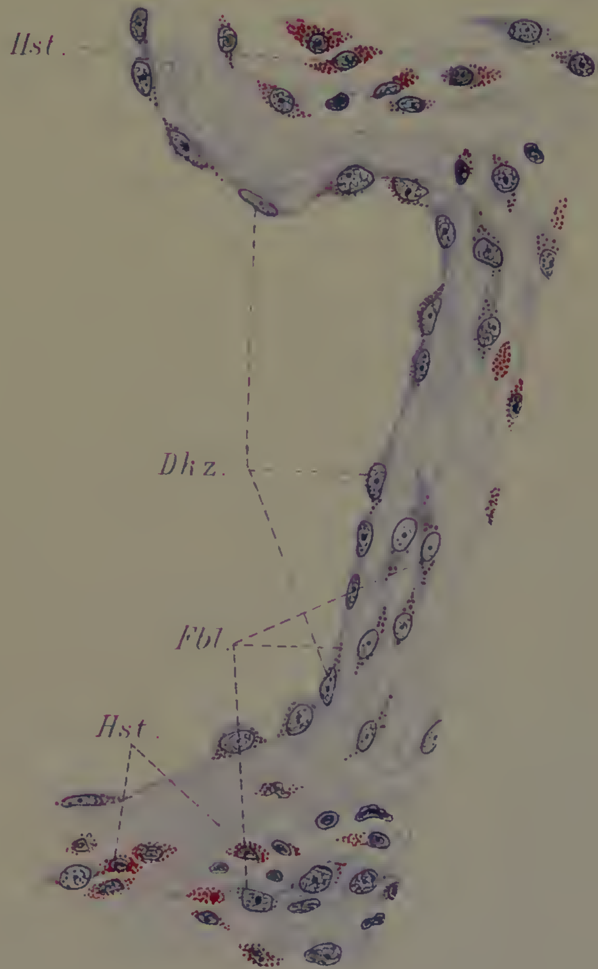
H

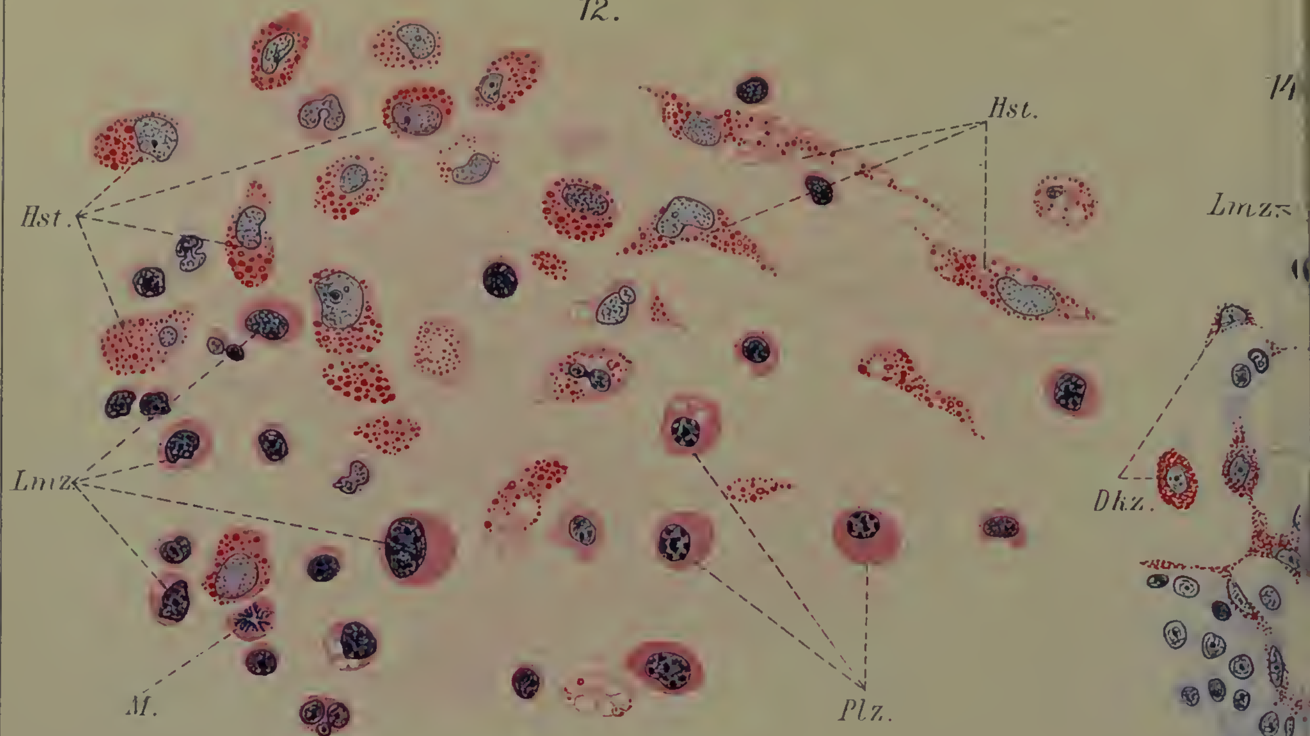
10.

Gusta


9.
Fbl.
M.
Lm'z.
Fbl.


Hst.
Edz.
Fbl.


11.
Hst.
Dkz.
Fbl.
Hst.



13.

Hst.

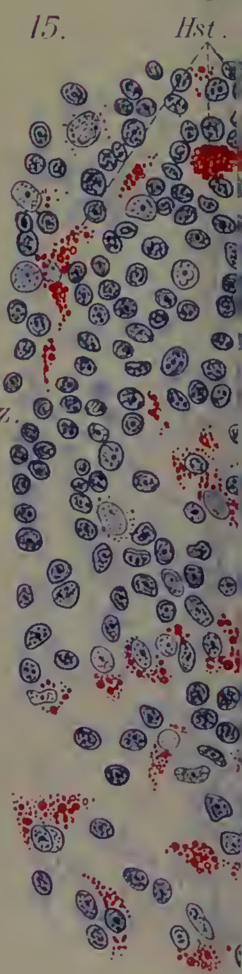
M.

Hst.

Plz.

Plz.

Fbl.



Rkz.

Dkz.

16.

Rkz.

Lmz.

Hst.

Rkz.

Rkz.

Rkz.

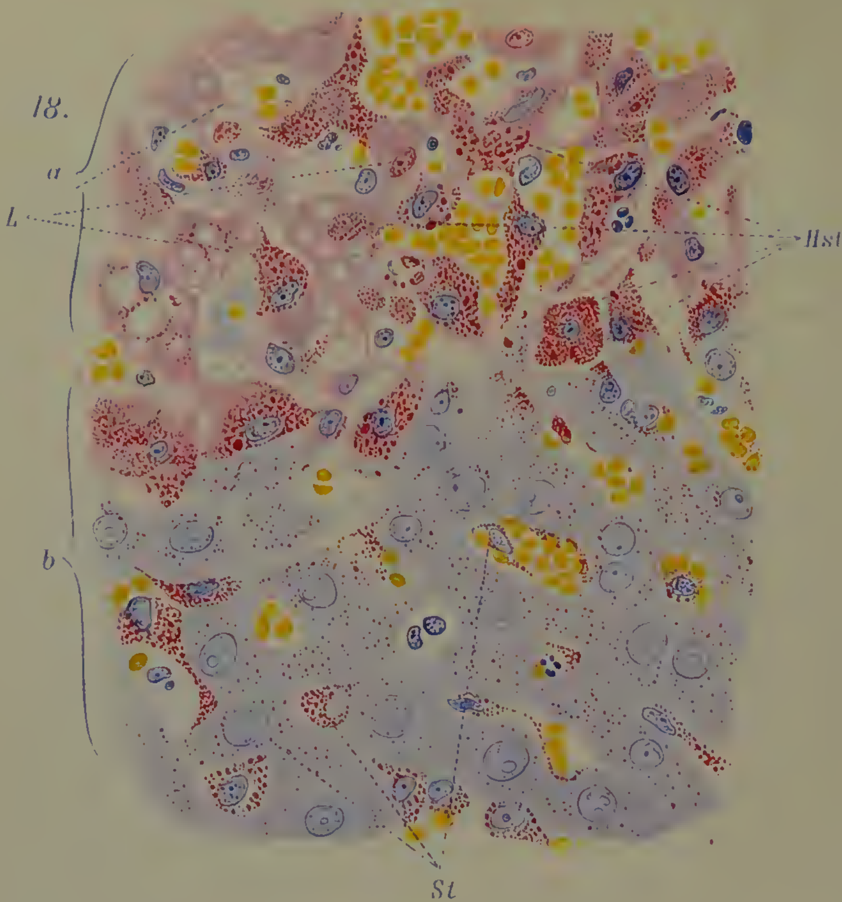
Hst.

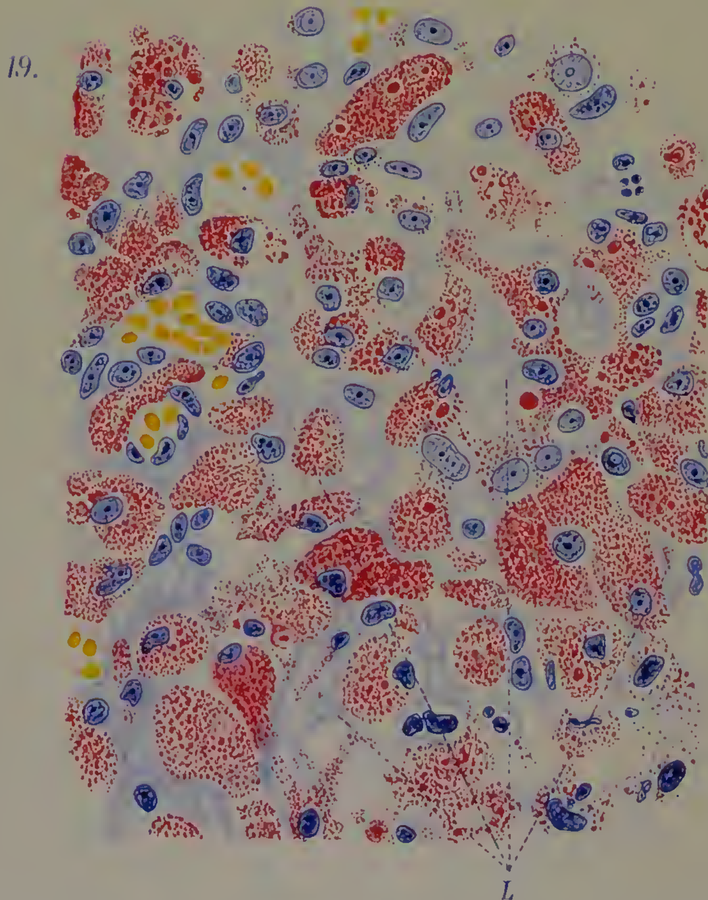
a.

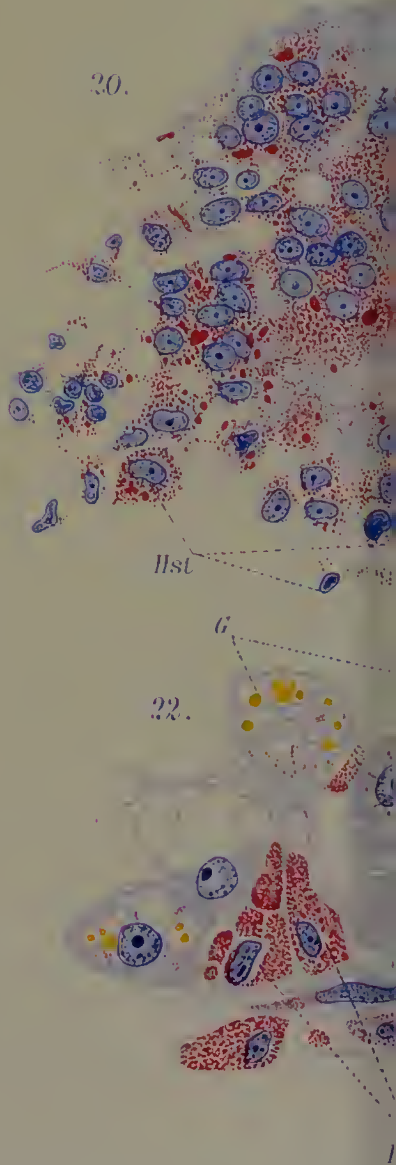
M.

Rz.

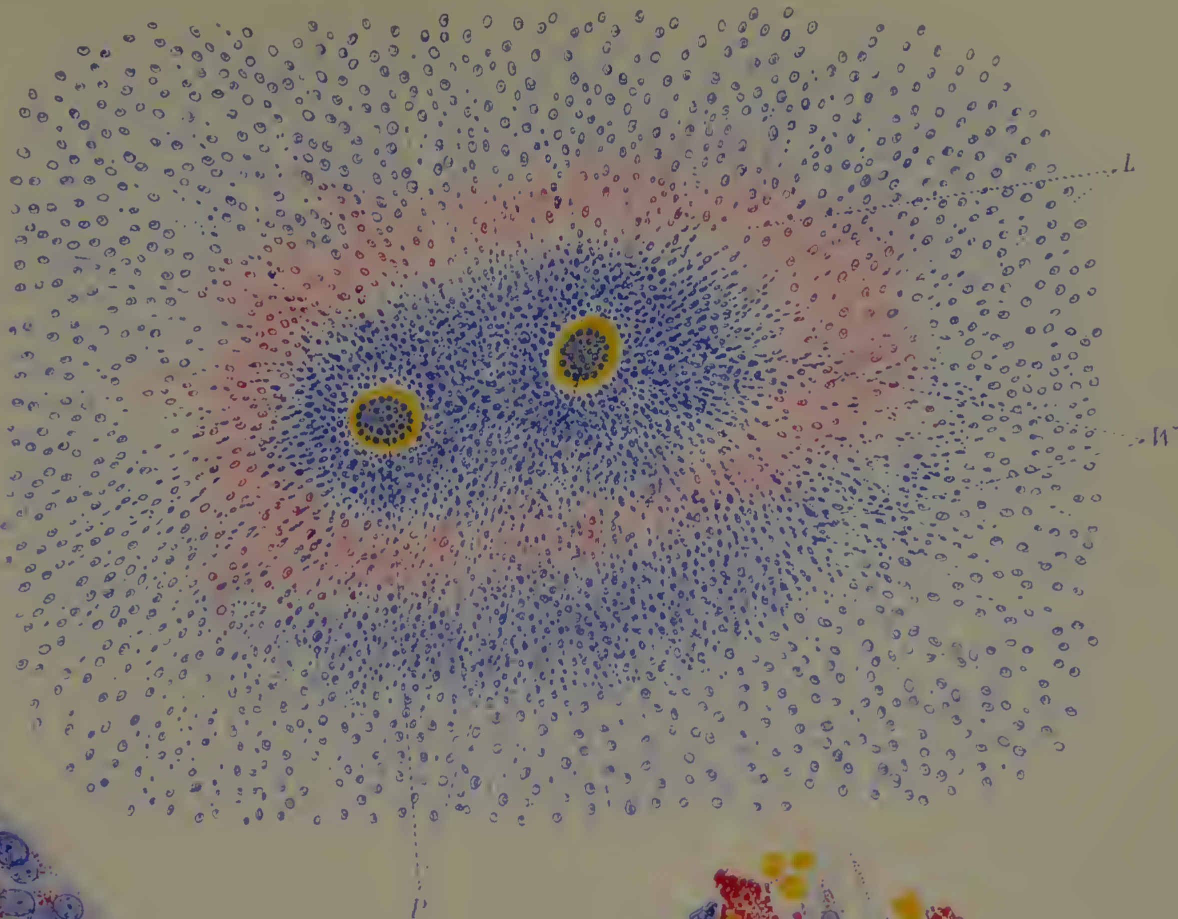
Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig





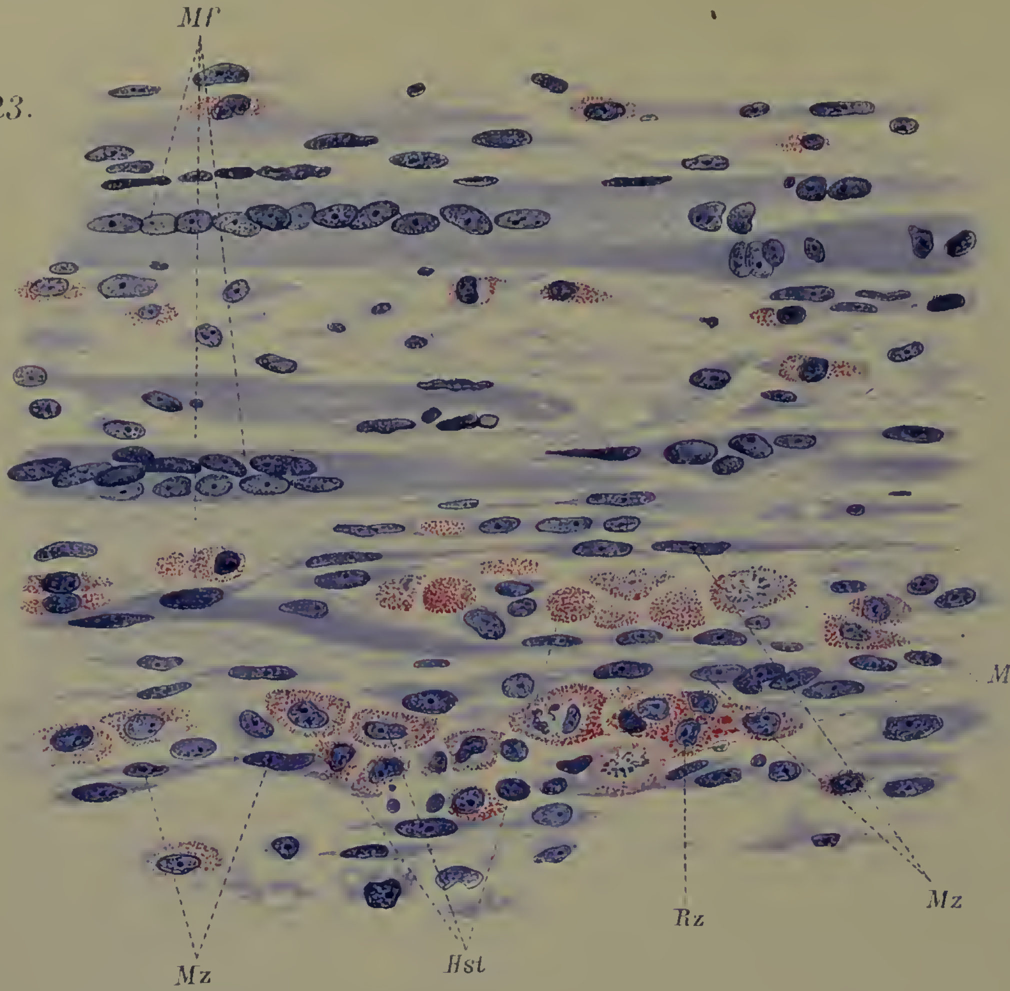


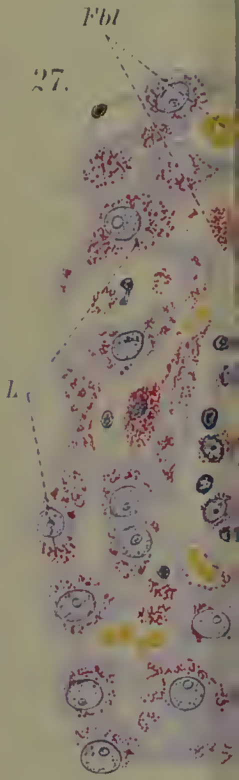
Verlag von Gusta

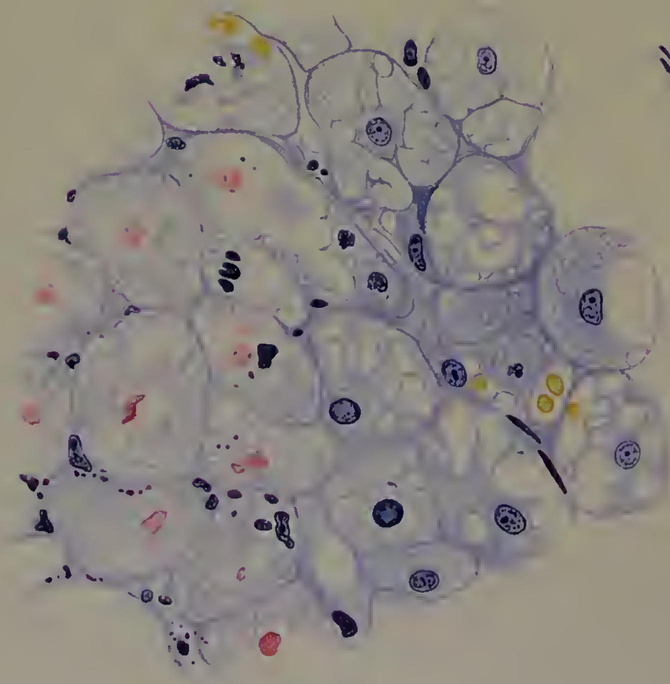


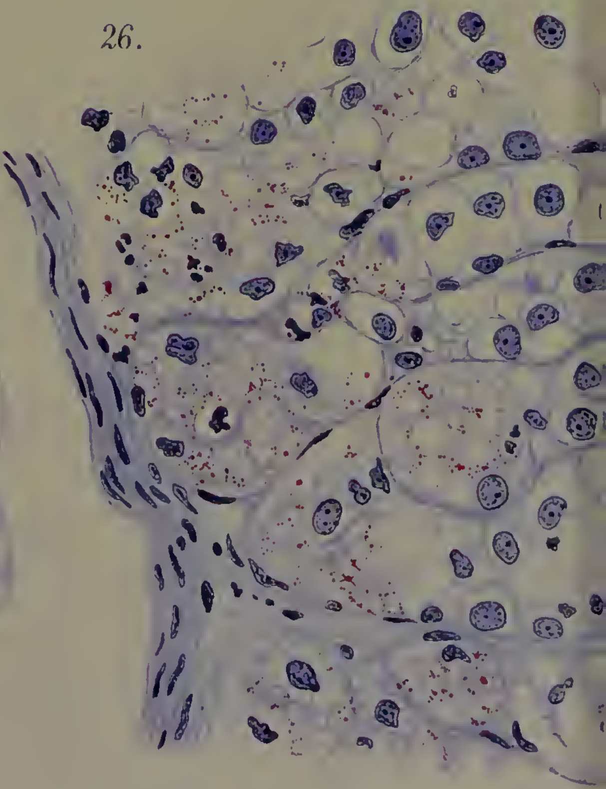
17.

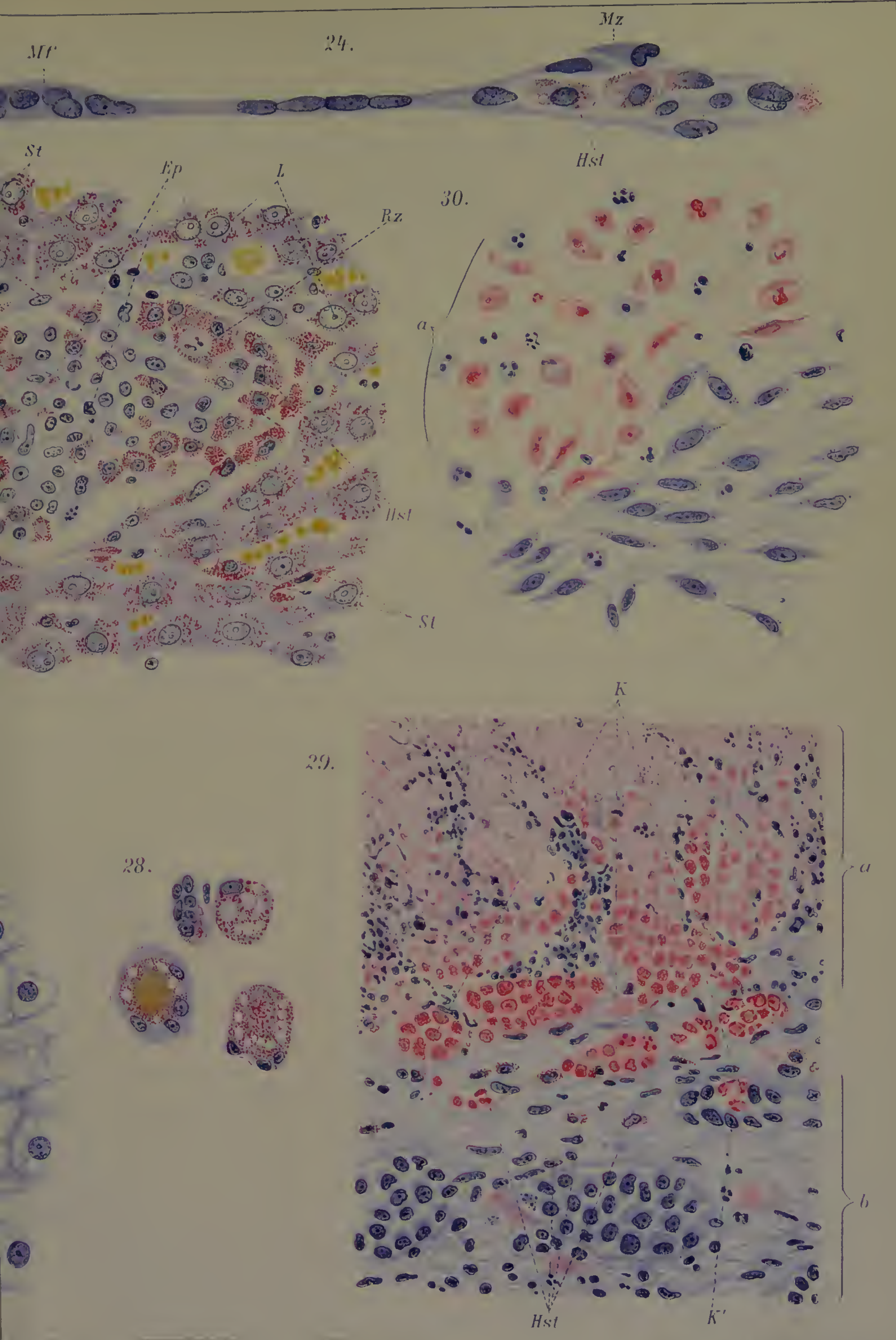
E


23.
Mf
M
Mz
Hst
Rz
Mz

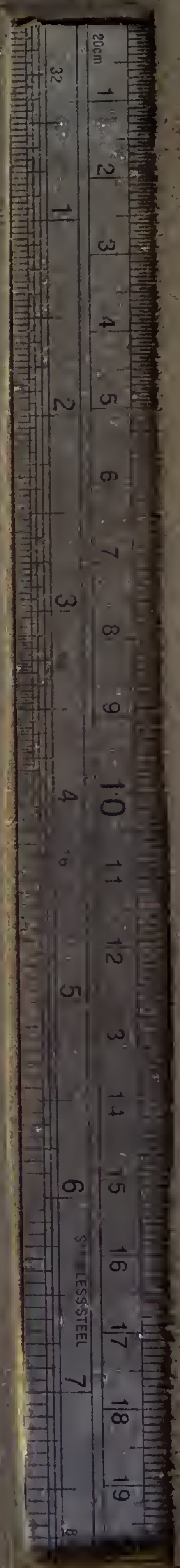

27.
Fbl
L


25.


26.



24.
Mf
Mz
Hst
St
Ep
L
Rz
Hst
St
30.
a
29.
K
a
b
Hst
K'
28.




24ColorCard
CameraTrax.com